

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1965 - N° 70

Organisation de l'activité électrique phasique du sommeil paradoxal

Etude électro-physiologique et neuro-pharmacologique

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 15 Juin 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Marc JEANNEROD

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 12 Décembre 1935

à LYON (1^{re})

ORGANISATION DE L'ACTIVITE ELECTRIQUE PHASIQUE

DU SOMMEIL PARADOXAL

Etude électro-physiologique et neuro-pharmacologique

par M. JEANNEROD

Interne des Hôpitaux de Lyon.

Travail du Laboratoire de Pathologie Expérimentale

de la Faculté de Médecine de Lyon

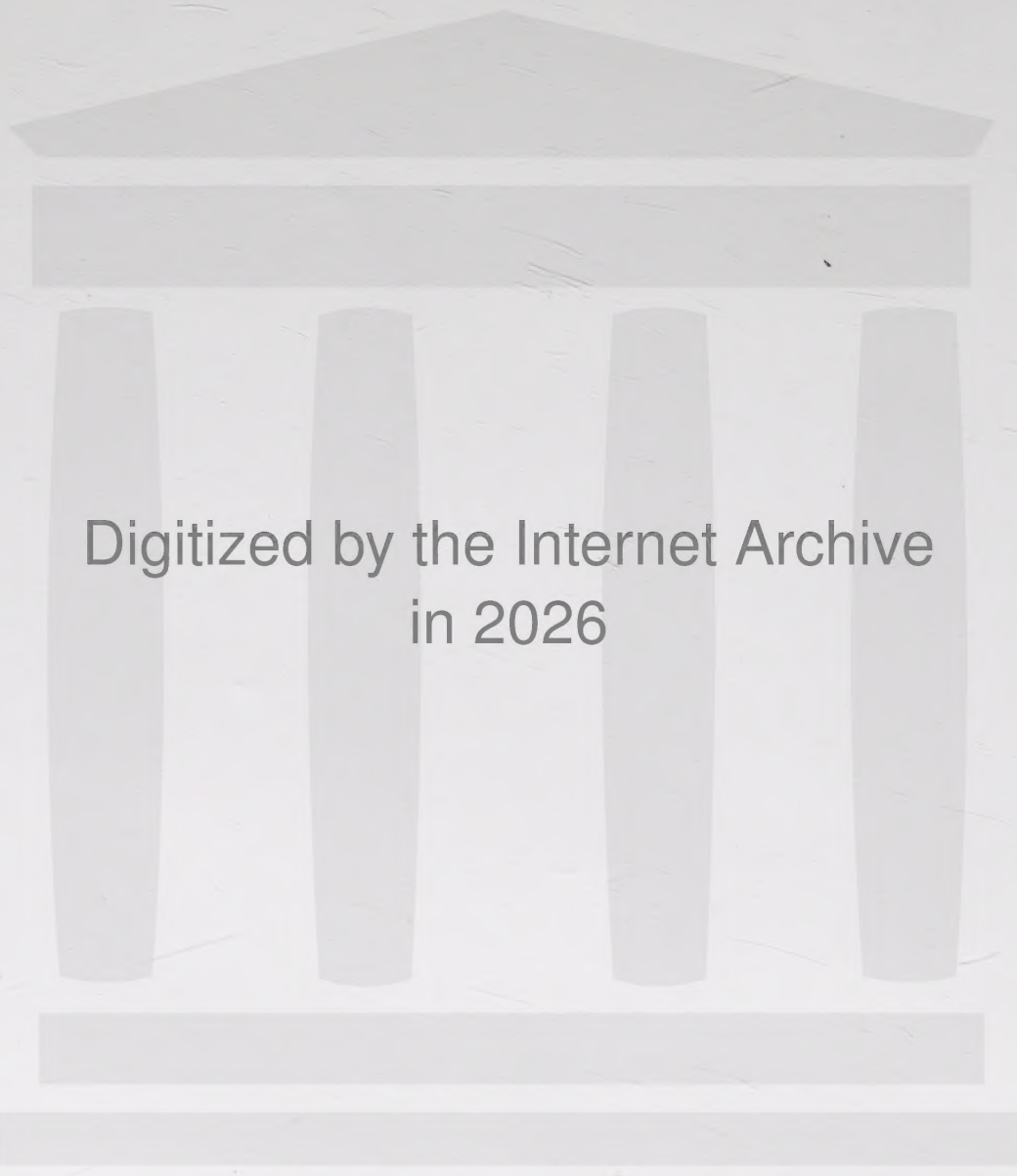
Ce travail a bénéficié de l'aide de :

- l'United States Air Force (Grant AF EOAR 64-66), par l'intermédiaire de l'European Office of Aerospace Research.
- La Direction des Recherches et Moyens d'Essais (contrat 271-63).
- Le Fonds de Développement de la Recherche Scientifique (conventions 61.F.R.127 et 62 F.R.011).

Imprimerie L.M.D.
99, avenue de Saxe LYON

1965





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553409_0013

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires :

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut

M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J.F. CIER

Assesseurs : MM. M. LEVRAT
L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY,
DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLOSSON.

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale P
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique Obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
DARGENT	Clinique carcinologique

MM. GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale Infantile et Hygiène du 1er Age.
GONIN	Thérapeutique
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J. F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
SARROUY Charles	Clinique médicale infantile
X.....	Clinique des maladies infectieuses
X.....	Biologie médicale et pharmacodynamie
X.....	Clinique gynécologique
X.....	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE	Bactériologie
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
CIER André	Pharmacie Chimique et Pharmacologie
PONT Maurice	Médecine générale
TRAEGER	Médecine générale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique

MM. ODDOUX	Botanique et cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du travail

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSEL Roger	Chimie biologique
THIVOLET	Hygiène
PINET	Electro-Radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
De MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-phtisiologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
COLIN	Médecine légale

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique

MM. RIFFAT
FAUCON
FLANDROIS
VIALIER-RAYNARD
ROLLET

Hygiène
Biologie médicale et pharmacodynamie
Physiologie
Bactériologie
Pharmacie galénique

AGREGES EN EXERCICE

MM. BONAMOUR
De MOURGUES Georges
DEVIC
DUMONT Michel
DURAND
FRANCILLON
SAUBIER
SCHOTT
ALLEGRE
CHASSARD
FAYSSÉ
GAILLARD
GARDE
HUGONNIER
MARET
MORNEX
NORMAND
PERRIN André
DUMAS
GARMIER
NOEL
SCHNEPP

Ophthalmologie
Chirurgie générale
Médecine générale
Obstétrique
Urologie
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Neuro-psychiatrie
Neuro-chirurgie
Electro-radiologie
Orthopédie
Oto-rhino-laryngologie
Médecine générale
Ophthalmologie
Chirurgie générale
Médecine générale
Médecine générale
Médecine générale
Stomatologie
Obstétrique
Médecine générale
Orthopédie

Examineurs de la Thèse :

Président :

M. le Professeur J.F. CIER

Doyen de la Faculté de Médecine

Assesseurs :

M. le Professeur P.F. GIRARD
M. le Professeur Ag. B. SCHOTT
M. le Professeur Ag. M. JOUVET

A MA FEMME

A MES PARENTS

En témoignage d'affection et de reconnaissance.

Au Président de notre Jury,

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. F. CIER

Doyen de la Faculté de Médecine

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider notre Jury, et de l'intérêt qu'il porte à notre travail. Sa haute compétence et sa clarté d'esprit font de lui un Maître que nous sommes fier d'admirer.

Aux Membres de notre Jury,

MONSIEUR LE PROFESSEUR P.F. GIRARD

Médecin des Hopitaux

Nous lui sommes reconnaissant de nous avoir accueilli dans son laboratoire, et d'avoir ainsi rendu possible ce travail.

Qu'il soit assuré de notre fidèle dévouement.

--oOo--

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ B. SCHOTT

Médecin des Hopitaux

Nous avons appris la neurologie à ses côtés et avons bénéficié de la profondeur de son enseignement et de l'originalité de ses conceptions.

A lui va notre affectueuse admiration.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ M. JOUVET

Cette thèse est un modeste témoignage de notre gratitude et de notre affection. Notre travail auprès de lui a été sans cesse éclairé par son humanisme et soutenu par sa conviction : nous serions heureux qu'on puisse y reconnaître son empreinte.

A nos Maîtres dans les Hopitaux,

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GUICHARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. ROCHE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DECHAUME

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ D. COLOMB

--oOo--

MONSIEUR LE DOCTEUR J. COURJON

Au cours de deux semestres passés dans son Service, nous avons été séduit par son dynamisme. Nous le remercions de l'aide précieuse qu'il a apportée à notre travail.

A nos Amis du Laboratoire

MM. P. VIMONT-VICARY, et F. DELORME

Mles M. L. de FROMONT et C. PELEN

Cette Thèse est dédiée à la douce Mémoire d'HELENE FOND

INTRODUCTION

Le Sommeil Paradoxal est d'individualisation récente : les travaux de DEMENT et JOUVET, remontant à moins de dix ans ont jeté les bases anatomiques et fonctionnelles de ce nouvel Etat qui avait échappé jusque là aux investigations. Ses caractéristiques toniques : activation corticale paradoxale, seuil d'éveil élevé, atonie musculaire , et phasiques ne permettent pas de comparaison avec d'autres états connus. Succédant à la phase silencieuse du sommeil avec ondes lentes, ce stade prend, surtout du fait des décharges musculaires phasiques dont l'animal est habité , une allure explosive et mystérieuse. Il n'est pas étonnant qu'on ait pu évoquer devant un tel tableau un état primitif, un sommeil archaïque.

Mais seule une activité électrique concommittante de ces manifestations phasiques extérieures en a permis une étude objective. Enfin, l'acquisition (récente) du moyen de reproduire expérimentalement cette activité électrique a rendu cette étude possible dans de bonnes conditions.

Nous avons donc utilisé pour ce travail des moyens neurophysiologiques classiques de lésion et d'exploration du système nerveux mais dans des conditions renouvelées : en bénéficiant des résultats acquis au cours de nombreuses années d'expérimentation chronique, nous avons recherché dans des conditions aiguës l'organisation et les mécanismes de l'activité électrique phasique telle qu'on peut la déclencher par des injections de Réserpine. De nombreuses questions se sont posées, concernant sa mise en jeu et sa signification. Si certaines des réponses que nous donnons sont encore provisoires elles permettent cependant de dessiner un système régulateur de ce comportement de sommeil, et d'y déterminer la place des phénomènes phasiques.

o

o o

o

HISTORIQUE

A/ ACTIVITE DE POINTES ET SOMMEIL PARADOXAL (SP) :

La description d'une activité de pointes au cours du S.P. date pratiquement de la description du S.P. lui-même au moyen de critères sous-corticaux. En effet, JOUVET et MICHEL (1959) furent frappés par la différence qui existait pendant le S.P. entre la plupart des structures enregistrées (hippocampe, hypothalamus postérieur, septum, gyrus cingulé) où se rencontrait une activité rythmique, régulière, du type thêta à 5 cs, et la formation réticulée pontique (FRP) où le tracé était constitué, sur un fond de rythme thêta également, de pointes de haut voltage isolées ou groupées en pseudo-fuseaux plus ou moins complexes. Cette activité, retrouvée chez le chat pontique, devint donc un des principaux critères du S.P. (JOUVET, 1962), d'autant qu'elle semblait en relation avec certains phénomènes périphériques (comportementaux) de cette phase de sommeil (décharges musculaires phasiques).

En 1961, MIKITTEN et al. décrivent au niveau du noyau géniculé latéral (G.L.) une activité de pointes comparable à celle de la FRP et qui paraissait également spécifique du sommeil paradoxal.

Enfin, en 1963, MOURET et al. étudièrent dans le laboratoire, et indépendamment des travaux concernant le G.L., des pointes rapides, isolées ou groupées en pseudo-fuseaux, au niveau d'une zone restreinte du cortex occipital. Précédant de quelques secondes l'activation corticale, ces pointes persistent ensuite pendant toute la phase de S.P. et semblent alors contemporaines des bouffées de mouvements oculaires. Mais elles ne sont pas influencées par les afférences visuelles, puisqu'elles persistent après destruction des rétines.

Ainsi se trouve individualisé un système caractérisé par son activité électrique phasique au cours du S.P. La persistance de cette activité dans les structures pontiques après section en avant nous incite

à penser qu'il s'agit d'un phénomène ascendant et nous avons proposé la désignation d'activité électrique phasique Ponto-Géniculo-Occipitale (JEANNEROD et al. 1965 a).

Ces pointes du G.L. ont été par la suite l'objet de plusieurs études. BIZZI et BROOKS (1963), BROOKS et BIZZI (1963), utilisant des électrodes mobiles étudièrent : 1) la relation entre l'activité pontique et l'activité géniculée au cours du S.P. 2) la relation entre l'activité de pointes et les phénomènes phasiques du S.P. (mouvements des yeux, des vibrisses, etc...)

Par la suite MICHEL et al. (1964) montrèrent que les pointes de la FRP et du G.L. étaient en relation étroite avec des décharges musculaires enregistrées au niveau des muscles extrinsèques de l'œil ou des muscles de la face, décharges qui permettaient d'objectiver de façon précise les phénomènes phasiques, auparavant enregistrés de façon indirecte (électro-oculogramme) ou seulement notés par un observateur.

L'étude des mécanismes responsables de cette activité a été tentée comme les travaux précédents, sur des chats implantés chroniquement (HOBSON, 1964). Des animaux, qui présentaient des pointes ponto-géniculo-occipitales n'en présentaient plus au niveau du G.L. après hémisection dorsale pré-pontique. Par contre l'activation corticale persistait au cours du S.P. Ces résultats permettent d'envisager des voies de transmission spécifiques du point de départ pontique au géniculé. Mais la difficulté de cette recherche a incité à trouver d'autres moyens d'investigation. Ainsi la persistance d'une activité électrique phasique sous anesthésie au Pentobarbital (D.JOUVET et al., 1965) laissait entrevoir la possibilité d'un abord du problème dans des conditions aiguës : mais les pointes sous Nembutal sont bloquées par les stimuli nociceptifs, ce qui ne permet pas de réaliser les conditions d'une expérience aiguë.

A l'aide des seules préparations chroniques les résultats concernant les pointes du S.P. paraissaient donc devoir se limiter à l'acquis et de nombreuses questions rester sans réponse : origine, mode de propagation des pointes, relations avec les afférences visuelles au niveau du G.L., signification au sein du sommeil paradoxal. Mais l'action de la Réserpine sur cette activité semble ouvrir de nouvelles perspectives.

B/ ACTIVITE DE POINTES ET RESERPINE :

Les effets de la Réserpine sur l'activité électrique du système nerveux central ont fait l'objet de nombreux travaux. Une étude générale (PASSOUANT et al., 1958) signale des divergences de résultats selon les auteurs : il semble cependant que, à la dose moyenne de 0,5mg/kg, chez le chat, la Réserpine entraîne au bout d'une heure environ, un tracé constamment rapide qui contraste avec le comportement de sommeil de l'animal. Les dérivations sous-corticales enregistrées (Rhino-céphale) présentent également une activité rapide.

Par contre les effets de la réserpine sur le sommeil ne semblent pas avoir été l'objet d'études complètes jusqu'à celle de MATSUMOTO et JOUVET (1964). Ces auteurs, enregistrant des animaux chroniques de façon continue pendant plusieurs jours, notent, après la phase de début caractéristique : myosis, diarrhée, des phases d'agitation (6ème h.) : pendant toutes ces manifestations le tracé est rapide et le reste de façon constante pendant 18 heures. Ce n'est qu'à ce moment là que réapparaissent les premières ondes lentes. Enfin, pendant les 24 premières heures, le S.P. disparaît totalement. (Il n'y a jamais de phase avec extinction du tonus musculaire).

En fait, c'est l'enregistrement de l'activité de la FRP, du G.L., et du Cortex visuel (C.V.) sous réserpine, dans les mêmes conditions, qui a révélé un fait capital (DELORME et al, 1965) : de 45 à 90 minutes après l'injection on voit apparaître dans ces structures des pointes monophasiques, en tous points semblables à celles du S.P., et s'accompagnant de très discrets mouvements des yeux, des oreilles ou des pattes. Cette activité persiste sans interruption, que l'animal soit calme ou agité, pendant 30 à 50 heures, alors que le S.P. est bloqué au moins jusqu'à la 24ème heure, comme nous l'avons vu. Chez l'animal pontique, la réserpine a la même action sur les pointes de la FRP.

Ainsi est mise en évidence une dissociation entre le S.P. comme entité fonctionnelle et une de ses composantes fondamentales : l'activité phasique électrique et musculaire. L'identité, comme nous le verrons, d'aspect, de topographie entre l'activité phasique du S.P. et sous réserpine suggère fortement une identité de mécanisme et de mise en jeu : une voie d'abord entièrement nouvelle pour l'étude et la compréhension du S.P. se trouve donc ouverte.

La mise en pratique de cette recherche a pu également être

réalisée dans des conditions nouvelles : en effet, alors que les pointes réserpiniques disparaissent pendant la narcose barbiturique (DELORME et al. 1965), elles peuvent être enregistrées chez des animaux curarisés et placés dans un appareil stéréotaxique. Cette technique permet de franchir l'un des principaux obstacles méthodologiques concernant l'étude du S.P. : le facteur temps. On ne pouvait concevoir en effet, dans un phénomène tel que le sommeil une notion du temps physique (point de vue de l'observateur) différent du temps biologique (point de vue du phénomène), et l'observateur ne pouvait qu'épouser le rythme de ce qu'il observait. Il semble d'ailleurs que les études ayant cherché à télescoper le temps biologique du S.P. ou du sommeil en général aient abouti à des échecs. Seul un "éclatement" du S.P. en ses diverses composantes pouvait permettre à l'observateur d'approcher le point critique d'"objectivation" où le fait biologique devient un fait physique.



CHAPITRE PREMIER

MATERIEL ET METHODES

Les résultats contenus dans cette étude ont été obtenus par deux approches différentes :

- Les préparations chroniques ont été réalisées sur vingt chats étudiés longitudinalement (*).
- Les préparations aiguës comportent également vingt chats étudiés sous la direction du Pr Ag. M. JOUVET.

On trouvera à la fin de ce travail le protocole expérimental de ces préparations aiguës.

A/ LA PREPARATION CHRONIQUE :

L'animal est opéré sous anesthésie au Nembutal (30 mg/kg) et le plus aseptiquement possible.

Les électrodes sous-corticales sont des fils en nichrome de 0,3 mm de diamètre, tressés à trois ou quatre brins dont les extrémités sont distantes de 0,5 mm. Elles sont implantées stéréotaxiquement dans la formation réticulée pontique (noyau R.P.C., locus coeruleus) et dans chaque noyau géniculé latéral. Pour ces derniers, l'implantation peut être guidée par l'enregistrement extemporané des potentiels évoqués par la lumière. Enfin des électrodes peuvent également être placées dans les noyaux vestibulaires, le tractus optique.

(*) Ce travail a été réalisé en partie en collaboration avec le Dr J. MOURET et a fait l'objet d'une importante thèse en médecine (MOURET, 1964).

Les électrodes corticales (vis en acier inoxydable fixées à travers l'os au contact de la dure mère) sont placées en avant de la tente du cervelet de part et d'autre de la ligne médiane à 2 mm de celle-ci.

Enfin des vis semblables sont utilisées pour l'enregistrement des mouvements oculaires (JEANNEROD et MOURET, 1963).

Le tonus musculaire est enregistré au niveau des muscles de la nuque au moyen de fils d'aluminium étamé glissés entre deux chefs musculaires.

Ces électrodes sont reliées à une prise fixée sur le crâne de l'animal par du ciment et autour de laquelle sont suturés les tissus épicroaniens.

Un tracé de contrôle sous narcose est pris immédiatement après l'intervention, mais l'enregistrement proprement dit ne débute que 24 heures après. Le chat est alors placé dans une cage insonorisée, vitrée, chauffée, pouvant à volonté être éclairée ou totalement obscure ; il y reste soit pendant la durée d'une session expérimentale normale (quatre à cinq heures) soit pendant plusieurs jours de suite où l'enregistrement est continu.

Le tracé est pris sur un appareil EEG ALVAR à la vitesse de 15 mm par seconde ou de 2,5 mm par seconde pour les tracés de longue durée.

L'animal est enfin sacrifié sous narcose Nembutalique, par perfusion de formol intra-carotidien. Le cerveau est fixé au formol puis coupé et coloré selon les techniques du bleu de Nissl, de Loyez et du "luxol fast blue".

Diverses interventions peuvent être réalisées sur l'animal implanté :

a) injection de pharmacodynamiques : l'injection est pratiquée par voie intrapéritonéale ou intra-veineuse. Le tracé est ensuite enregistré pendant une durée pouvant aller de quelques heures à quelques jours suivant le produit.

b) exentération orbitaire bilatérale : pratiquée sous narcose nembutalique, elle comporte l'éviscération du globe oculaire, et la résection des muscles extrinsèques de l'œil.

c) photocoagulation des rétines, effectuée sous narcose nembutalique et sous contrôle ophtalmoscopique. (*)

d) interventions sur le système nerveux central :

- les sections sont pratiquées au moyen d'une lame mousse orientée stéréotaxiquement. Dans le cas des sections pré-pontiques effectuées avec une inclinaison de 60°, le cerveau antérieur est évidé par aspiration, à l'exception d'un îlot hypothalamique. L'hémostase est réalisée soigneusement.

- les coagulations sont réalisées au moyen de courants de 5 m Amp. appliqués pendant 15 à 30 secondes. L'électrode utilisée est en général unipolaire, isolée sur toute sa longueur, à l'exception de 1 mm à son extrémité. Elle est orientée stéréotaxiquement. Les coagulations sont effectuées tous les 1,5 mm.

Ces lésions sont toujours précédées d'une étude de l'activité de l'animal normal.

B/ LA PREPARATION AIGUE :

Après anesthésie à l'Ether et trachéotomie l'animal subit une injection de Flaxedil, (qui sera renouvelée à la demande). Il est mis sous ventilation artificielle (pompe PALMER, ou pompe RACIA à pression-dépression) le débit est réglé de telle sorte que l'animal ait les pupilles en myosis spontanément. La température est contrôlée et maintenue à 38-39 ° pendant toute l'intervention. Il est ensuite placé dans l'appareil de Horsley-Clarke, après anesthésie des conduits auditifs externes à la Procaïne à 1 %.

L'intervention proprement dite, pratiquée sous Procaïne également, comporte la résection osseuse, le repérage et la mise en place des électrodes. Ces électrodes sont différentes de celles utilisées pour les préparations chroniques : elles sont en fil de cuivre de 0,1 mm, verni

(*) Nous remercions le Dr CHARLEUX, de la clinique Ophtalmologique (Pr PAUFIQUE), d'avoir bien voulu opérer deux de nos animaux.

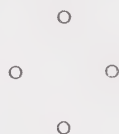
sur toute sa longueur, sauf 0,5 mm à l'extrémité : la partie découverte est aurifiée pour éviter les phénomènes de polarisation. Les fils sont tressés à trois ou quatre brins distants à leur extrémité de 0,5 mm. Plusieurs électrodes de ce type, alignées dans un plan et distantes de 2 mm peuvent être montées sur un même porte-électrodes, ce qui permet l'exploration simultanée de plusieurs structures. Pour le cortex visuel et sensori-moteur sont utilisées des vis d'acier comme pour le chat chronique.

La Réserpine est injectée une fois les électrodes en place, à la dose de 0,5 mg/kg, par voie intra-veineuse. Lorsque l'activité de pointes apparaît, une des électrodes du G.L. est mise au point et constituera le "moniteur" pour toute la durée de l'expérience : les autres activités enregistrées seront toujours comparées à l'activité du moniteur et les effets des lésions seront jugés d'après elle.

Les sections sont pratiquées au moyen d'une lame mousse orientée stéréotaxiquement, verticale pour la partie sus-tentorielle, inclinée à 60° pour la partie sous-tentorielle. La section est réalisée par tranches successives : une translation de la lame dans le plan de la section permet ensuite de la compléter.

Les coagulations sont effectuées dans les mêmes conditions que chez l'animal chronique.

En fin d'intervention, l'animal est sacrifié et le cerveau fixé pour contrôle histologique.



CHAPITRE II

MORPHOLOGIE ET REPARTITION

DE L'ACTIVITE ELECTRIQUE PONTO-GENICULO-OCCIPITALE

1) Pendant le S.P. :

Ces résultats portent évidemment sur des préparations chroniques vérifiées histologiquement ; mais malgré leur nombre très élevé (pour l'ensemble du laboratoire), le nombre de points acquis avec certitude reste faible. Il est cependant possible d'augmenter le nombre de points explorés par la méthode de BIZZI et BROOKS (1963) qui utilisent des électrodes mobiles permettant d'enregistrer successivement plusieurs points situés sur une même trajectoire.

2) Sous Réserpine :

Chez l'animal chronique les pointes sous Réserpine sont enregistrées aux mêmes endroits que pendant le S.P., ce qui peut être vérifié aisément chez le même animal. On n'observe donc jamais sous Réserpine des pointes là où on n'en enregistrerait pas pendant le S.P.

Mais la préparation aigüe prend ici tout son intérêt puisqu'il est possible au cours d'une session expérimentale de quelques heures d'explorer de cent-vingt à cent-cinquante points. On peut donc réaliser une carte très précise de l'activité P.G.O. Dans ces expériences nous n'avons retenu comme positifs que les points où était enregistrée une activité 1) spontanée, 2) concomittante de l'activité de l'un des G.L. enregistrée par l'électrode moniteur. (JOUVET et al. 1965).

Le repérage définitif est réalisé après contrôle histologique : en effet à la fin de chaque expérience d'exploration un point déterminé stéréotaxiquement est coagulé au moyen de l'électrode exploratrice

elle-même. La carte est reconstruite à partir de ce point. Par ailleurs au cours de l'expérience, l'enregistrement de certaines activités spécifiques (potentiels évoqués lumineux, acoustiques, somesthésiques, etc...) permet de guider l'exploration.

AU NIVEAU PONTIQUE :

a) aspect des grapho-éléments :

L'activité décrite par JOUVET et MICHEL (1959) puis dont l'étude fut reprise par BROOKS et BIZZI (1963) et MICHEL et al. (1964 a) est une activité de pointes groupées en pseudo-fuseaux de trois à dix éléments se succédant à une fréquence de 8 cs, mais pouvant également être isolés. Chaque élément représente une onde monophasique rapide de 100 à 150 micro-volts d'amplitude. La durée paraît variable suivant la structure considérée : 50 à 70 msec. dans le noyau réticularis pontis caudalis (rpc) ; mais dans la partie dorsale de la F.R.P. (locus coeruleus) nous avons trouvé respectivement chez deux animaux une durée moyenne de 33 et 36 msec.

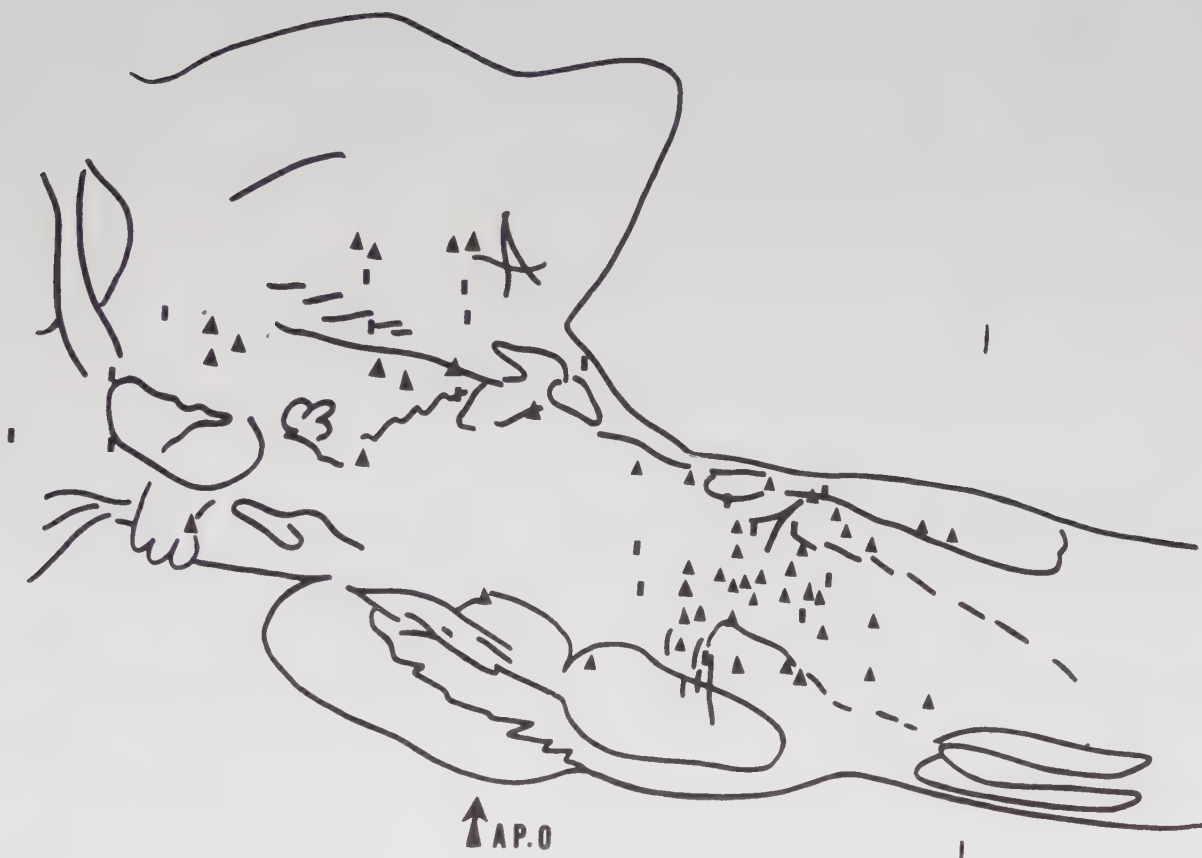
b) topographie en chronique :

La topographie en chronique est figurée sur une carte sagittale (fig. 1) (MOURET, 1964, JOUVET, 1965) construite d'après des données portant sur de nombreux chats : on constate que les pointes sont enregistrées avant tout dans la région dorsale paramédiane du pont (R.P.C.) Mais on l'enregistre également dans une région plus franchement dorsale et latérale au niveau du locus coeruleus.

c) topographie en aigu :

Ces résultats ont été obtenus au cours de deux explorations systématiques de la F.R.P. (voir appendice).

L'exploration est réalisée au moyen d'électrodes inclinées à 60°. Elle débute postérieurement au plan P12 et se termine antérieurement au plan P2 qui représente une limite du fait de la présence de la tente du cervelet. L'activité électrique est enregistrée tous les millimètres jusqu'à la base du crâne ; les plans explorés sont distants de 1 mm dans le sens antéro-postérieur et de 1 mm également dans le sens latéral.



- Figure 1 -

Répartition topographique de l'activité de pointes au niveau du pont pendant le S.P.

Les points positifs (triangles) et négatifs (rectangles) sont reproduits en projection sur une même coupe sagittale.

Cette figure a été construite à l'aide de nombreux animaux chroniques.

Sur la figure 2 sont notés seulement les points où une activité phasique synchrone de celle du G. L. est enregistrée.

On constate que les pointes sont surtout enregistrées, comme pendant le S. P. dans une vaste zone paramédiane (latéral 2 à latéral 4 mm), relativement dorsale car elle est limitée en bas par des structures spécifiques (corps trapézoïdes). Cette zone correspond pratiquement aux noyaux réticulaires pontis caudalis et oralis, et giganto-cellularis, ainsi que plus dorsalement, au locus coeruleus et au noyau sub-coeruleus.

Par contre, la zone médiane, (latéral 0) qui correspond essentiellement aux noyaux du raphé est très peu active. (*)

Enfin dans les corps trapézoïdes, on enregistre une activité acoustique typique, mais on n'observe pas de pointes.

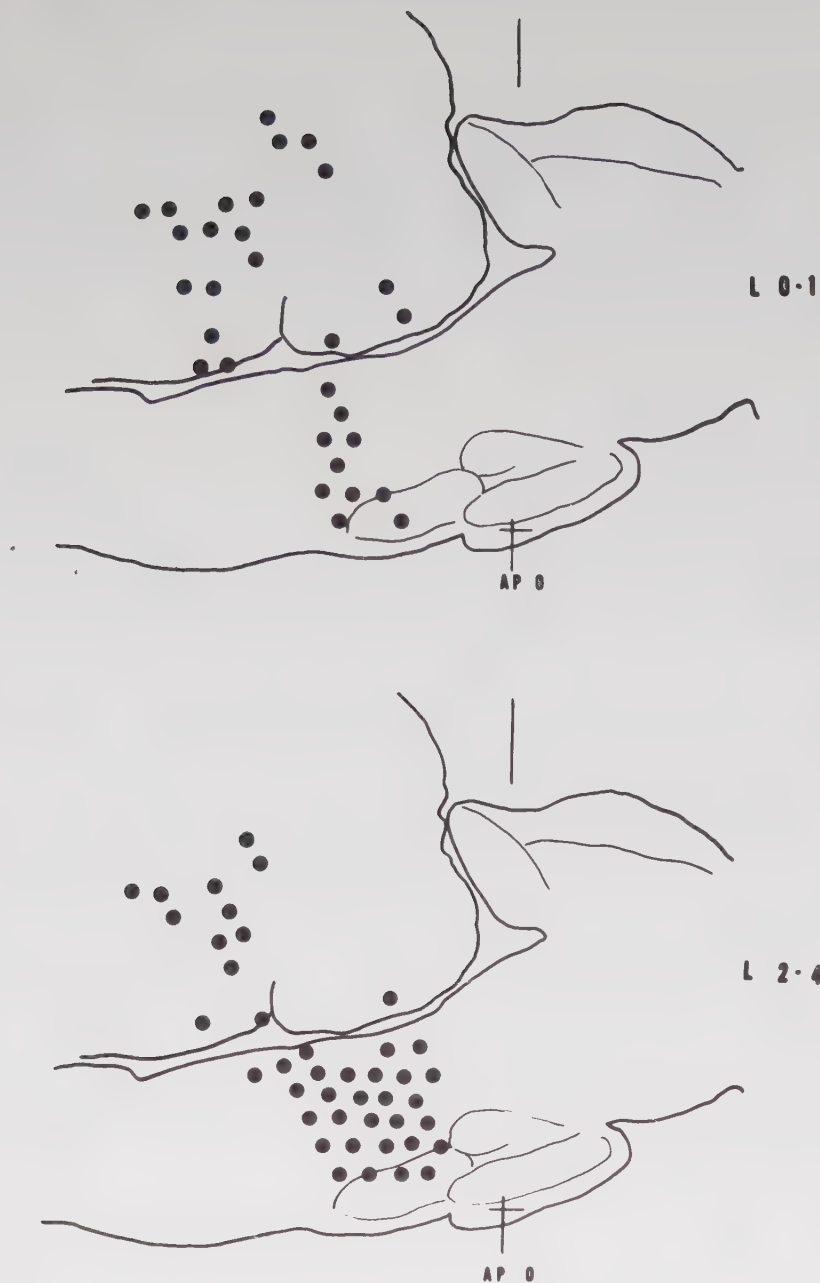
Nous avons noté par ailleurs un certain nombre de points qui ne présentent pas d'activité particulière, mais où la simple pénétration de l'électrode exploratrice suffit à déclencher une volée de pointes répétitives au niveau du G. L. Ces pointes se localisent très électivement en arrière du foyer de pointes, dans la région postero-dorsale du Pont. Leur groupement et leur constance nous ont incités à en tenir compte, sans, pour autant, que leur signification soit claire. Nous en rapprocherons l'effet de certaines stimulations nociceptives qui, elles aussi, peuvent déclencher des volées de pointes géniculées (voir chapitre V).

DANS LE CERVELET ET LES NOYAUX VESTIBULAIRES :

Ces résultats ont été obtenus chez les préparations aigües pour le cervelet, mais avaient déjà été notés en chronique pour les noyaux vestibulaires.

On constate sur la figure 2 que les pointes recueillies dans le cervelet sont surtout postérieures (plan P10 vertical) et semblent correspondre à la localisation des noyaux fastigiaux qui s'étendent dans la région paramédiane jusqu'à 4 mm en dehors.

(*) Les données anatomiques de ce travail se réfèrent à l'Atlas de SNYDER et NIEMER (1961).



- Figure 2 -

Répartition topographique de l'activité de pointes sous réserpine au niveau pontique.

Sur des coupes sagittales schématiques figurant la région médiane (latéral = 0 - 1) et paramédiane (latéral = 2 - 4), les points positifs sont figurés par des cercles noirs. On constate la concentration de ces points dans la région paramédiane postérieure de la F.R.P.

Cette figure est à comparer avec la précédente : la répartition des pointes de S.P. et sous réserpine est identique.

Nous pouvons rapprocher de ces données celles obtenues (avec des micro-électrodes) par BIZZI et al. (1964), et POMPEIANO (1965) : il existe dans les noyaux vestibulaires, et en particulier le noyau de DEITERS, pendant le S.P., des décharges unitaires à haute fréquence, de type phasique, mises en relation par les auteurs avec les phénomènes musculaires cloniques du S.P.

DANS LE MESENCEPHALE :

Les pointes sont rares. Il n'en existe en particulier pas dans le coliculus supérieur. BROOKS et BIZZI, (1963) avaient observé une localisation élective dans la région du noyau du III.

AU NIVEAU DU NOYAU GENICULE LATERAL :

a) Aspects des grapho-éléments :

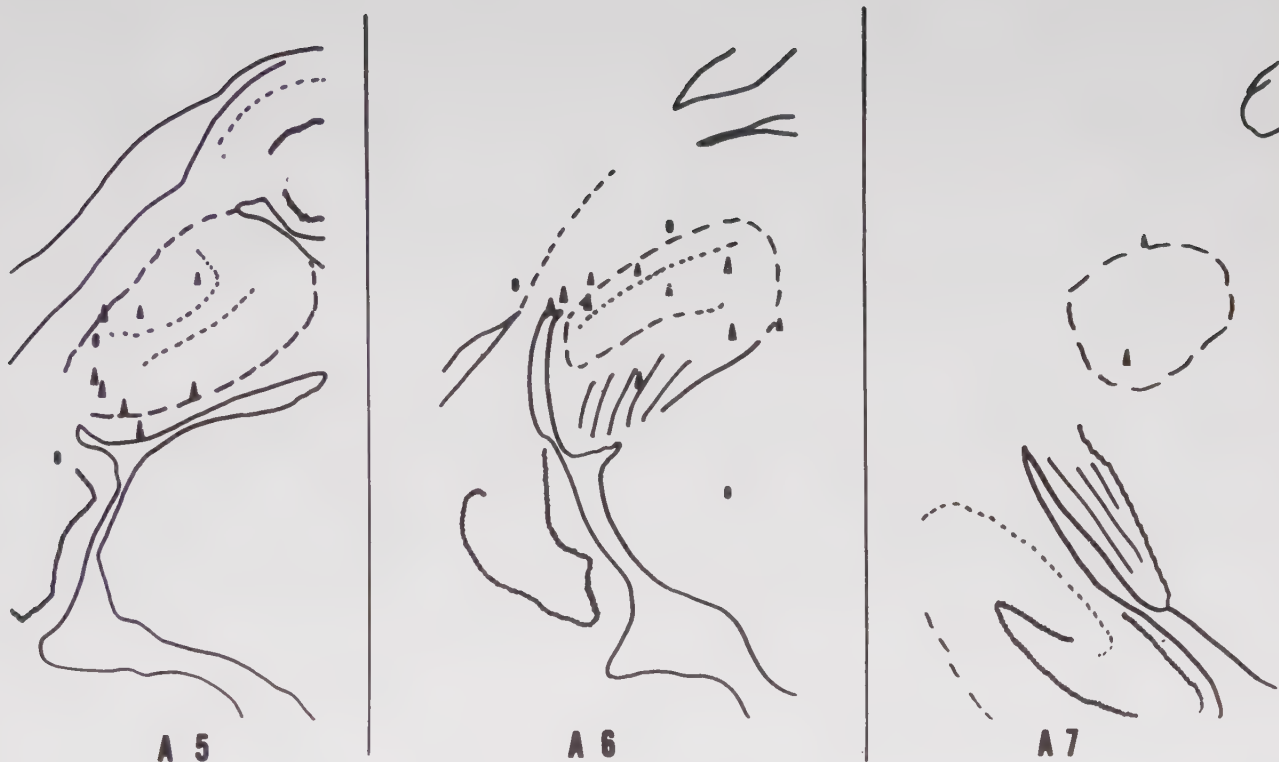
C'est à ce niveau que l'activité électrique phasique est la plus remarquable. Lorsque l'électrode est correctement placée (ce qui est difficile), les pointes surprennent par leur ampleur : le rapport amplitude de la pointe sur bruit de fond peut atteindre 15 ou 20/1. On retrouve à ce niveau un mode de groupement et une fréquence comparable à celui de la F.R.P. Les pseudo-fuseaux ne prennent jamais l'allure recrutante, mais il existe au contraire un amortissement important des pointes à l'intérieur d'une bouffée (pouvant atteindre 40 %). L'aspect de la pointe est ici fréquemment bi-phasique.

- l'onde rapide a une amplitude de 200 à 300 micro volts. Sa durée moyenne est de 45 msec. Nous avons trouvé chez trois chats respectivement 39, 44, et 46 msec.

- l'onde lente est de polarité inverse et ne dépasse pas en général 50 à 100 microvolts, son amplitude étant fonction de l'emplacement de l'électrode ; sa durée est de 100 msec. (fig. 6).

b) topographie en chronique :

Comme le montre la carte réalisée avec les points d'implantation de dix-huit animaux chroniques, la totalité du G. L. paraît intéressée (fig. 3). Il convient cependant de noter que la technique employée



- Figure 3 -

Répartition de l'activité phasique du G.L. pendant le S.P.

Sur des coupes du G.L. passant par les plans antérieurs 5 - 6 - 7, sont reportés les points positifs (triangles noirs) et négatifs (O) relevés chez dix-huit chats chroniques.

ne permet qu'un repérage assez grossier de la pointe de l'électrode, du moins en ce qui concerne la structure stratifiée du G.L. (OLEARY, 1940, GLEES, 1961, NIIMI et al., 1963)

c) topographie en aiguë

La localisation est très élective, et le G.L. en entier paraît intéressé. On observe au cours des explorations un changement de polarité des pointes, lors des progressions successives de l'électrode : il semble que cette inversion survienne au moment de la pénétration dans le G.L. La recherche simultanée des P.E. à la lumière montre une répartition nettement plus large des réponses par rapport aux pointes.

Enfin il n'existe pas d'activité phasique dans les autres parties, pré-géniculées du système visuel, ni dans la bandelette (fig. 4, Plans A6 et A12), ni dans le chiasma ni dans la rétine (E.R.G.) que nous avons explorés à plusieurs reprises.

DANS LES AUTRES PARTIES DU THALAMUS :

Des éléments phasiques ont été observés par HOBSON (1964) chez l'animal chronique, dans le Pulvinar, les noyaux Centralis Lateralis et Ventralis postero-médialis du Thalamus. Il s'agit de déflexions plus lentes que celles du G.L. (100 ms) et d'amplitude variable (25 à 100 micro-volts).

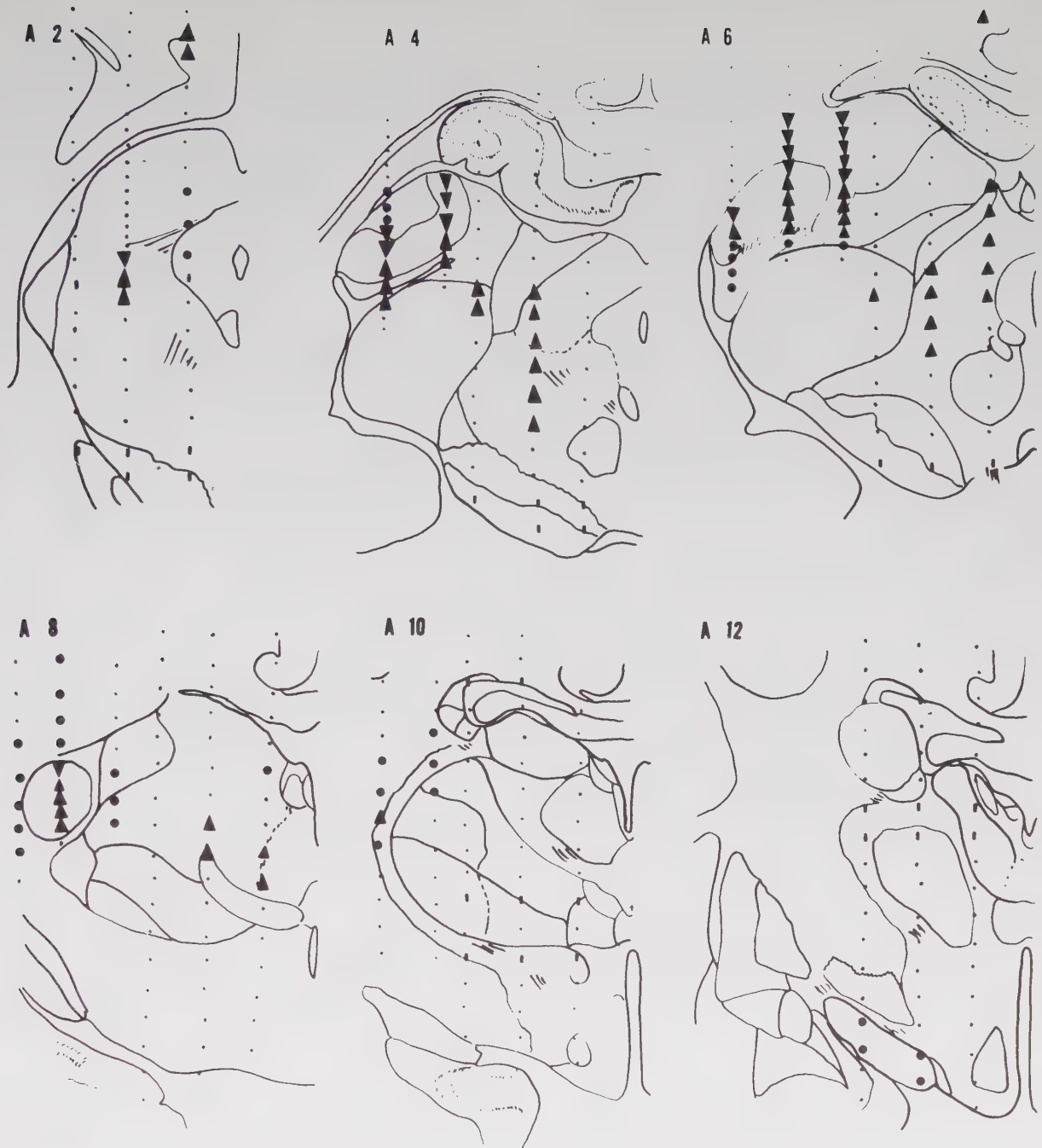
Nous pouvons rapprocher de cette localisation des pointes enregistrées en exploration "aiguë" dans la région paramédiane au niveau des plans A4 et A6 (fig. 4), et qui paraissent se localiser dans le noyau sub-géniculé, le thalamus médio dorsal, et le faisceau habenulo pédonculaire.

AU NIVEAU DU CORTEX VISUEL :

a) Aspect des grapho-éléments :

La pointe corticale est rapide, et le plus souvent bi-phasique :

- l'onde rapide a une amplitude de 100-micro-volts. Sa durée moyen-



- Figure 4 -

Topographie de l'activité P. G. O. sous réserpine dans la région pré-tentorielle.

Sur des plans échelonnés de Antérieur 2 cm à Antérieur 12 cm sont reportés les points avec activité phasique synchrone de celle de l'autre G.L. (triangles noirs : l'orientation du triangle évoque la polarité de la pointe). Les cercles noirs représentent les points où sont enregistrées les réponses à la lumière. Les rectangles noirs, les points où la pénétration de l'électrode entraîne une augmentation de l'activité phasique du G.L.

ne est brève : chez deux chats nous avons respectivement noté 10 et 15 msec.

- l'onde lente a une polarité inverse, une amplitude de 100 microvolts environ et une durée moyenne de 100 msec. (fig. 6).

b) Topographie en chronique :

La zone intéressée paraît ici extrêmement restreinte. La vis doit être implantée à 2 mm de la ligne médiane, immédiatement en avant de la tente du cervelet et parallèlement à celle-ci, c'est-à-dire inclinée à 45° : la pointe mise au contact de la dure-mère se trouve donc au niveau du gyrus postérieur et latéral qui correspond chez le chat, à l'area striata proprement dite (HUBEL et WIESEL, 1962).

c) En aigu :

On enregistre, au même endroit des éléments semblables, c'est-à-dire nettement plus rapides que ceux du G.L. Nous n'avons pu réaliser d'exploration systématique du cortex. Par contre, dans les radiations optiques, on enregistre des pointes très amples, biphasiques et en tous points semblables à celles du G.L. (voir fig. 11). On peut donc penser, devant l'aspect particulier de la pointe corticale que le cortex visuel réalise une ultime transformation de la pointe ponto-géniculée.

Cette longue énumération topographique appelle quelques commentaires.

- les résultats obtenus par l'exploration "aiguë" sont comparables à ceux obtenus en regroupant de nombreux animaux chroniques. En d'autres termes la répartition topographique de l'activité phasique sous Réserpine est superposable à celle du S.P. Nos résultats, par ailleurs, concordent parfaitement avec ceux de BROOKS et BIZZI (1963) Par ailleurs, nous noterons que certaines régions pour lesquelles nous n'avons pas de données chroniques (cervelet, radiations optiques) ont pu être explorées systématiquement et entièrement sous Réserpine.

- L'étendue relativement faible (par rapport à l'étendue explorée) des zones génératrices de pointes, et corrélativement, le grand nombre de points négatifs, nous paraissent constituer une bonne preuve de la spécificité des points positifs.

- Ces points positifs se répartissent bien en majeure partie dans deux systèmes distincts : 1) les noyaux de la portion dorsale de la F.R.P. ; 2) le système visuel (G.L., radiations, cortex visuel) et oculomoteur. Cette répartition justifie, comme nous le disions plus haut, l'appellation ponto-géniculo-occipitale. Il existe cependant d'autres localisations : cervelet, thalamus, dont nous aurons à tenir compte. (Voir discussion générale).

- Enfin l'exploration systématique ne permet pas de mettre en évidence d'éventuelles relations anatomiques entre le centre pontique et le système visuel.

CONCORDANCE TEMPORELLE :

- Pour un même niveau anatomique (les deux G.L. par exemple) la concordance temporelle des pointes est parfaite.

- Entre les différents niveaux pontique, géniculé et occipital, le problème peut être considéré de deux façons :

1) il existe une concordance temporelle entre les pseudo-fuseaux du pont de du G.L. quel que soit le nombre d'éléments contenus dans les fuseaux. Ce fait est cependant moins net entre le G.L. et le C.V. qui ne "suit" pas les fuseaux complexes. Par contre la pointe isolée est pratiquement toujours visible dans les trois structures.

2) La mesure des délais est problématique du fait de la difficulté à avoir, en chronique, des pointes aux trois niveaux chez un même animal.

a) entre la F.R.P. et le G.L., des mesures ont été faites par BIZZI et BROOKS (1963) : il existe toujours un délai entre les deux niveaux, mais n'excédant pas, en général, 5 msec. Dans la majorité des cas, la pointe de la F.R.P. précède celle du G.L., mais l'inverse peut se voir.

b) entre le G.L. et le C.V., les délais sont plus stables. Nous avons pu les mesurer en enregistrant l'activité du G.L. et du C.V. sur les deux pistes d'un enregistreur magnétique à la vitesse de 38 mm/sec et en la relisant huit fois plus lentement (4,75 mm/sec), sur un ap-

pareil E.E.G. (GRASS)(*). On peut obtenir par ce dispositif, compte tenu de la vitesse de déroulement du papier une vitesse de lecture de 400 mm/sec.

Dans ces conditions (fig. 5) nous obtenons pour 50 mesures une précession des pointes du G.L., sur celles du C.V. de : 6,2 msec.
écart à la moyenne : 1,5 msec.

Par comparaison, nous avons mesuré le temps entre les Potentiels évoqués par la lumière dans le G.L. et le C.V. :

La précession est de : 4,5 msec.
Ecart à la moyenne : 0,7 msec.

LE PROBLEME DE LA POLARITE :

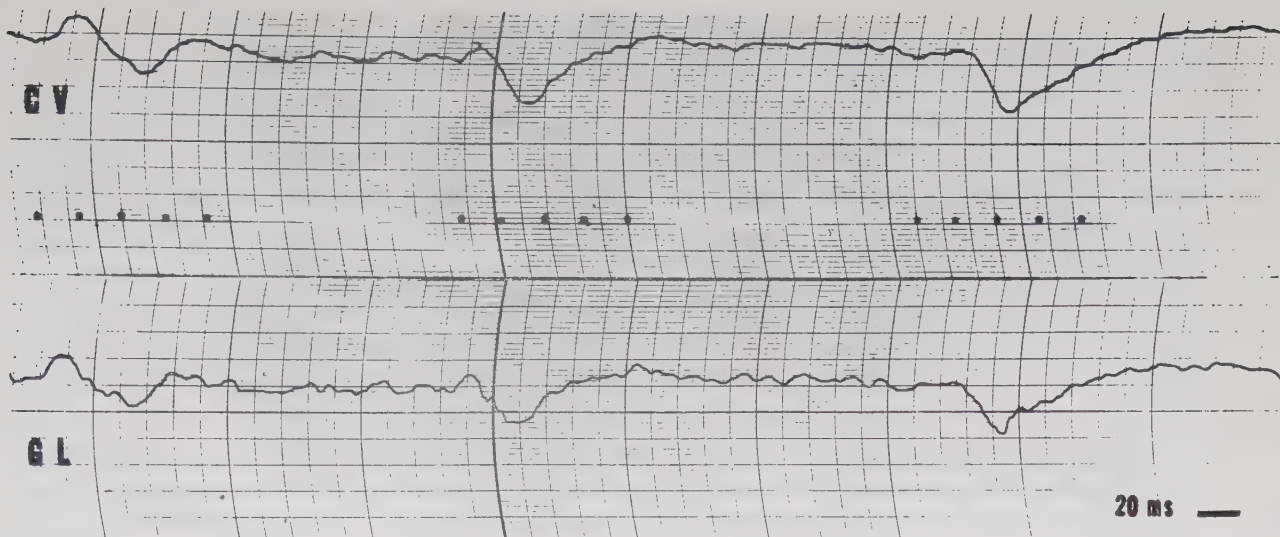
Ce problème est difficile à résoudre avec la technique des dérivations bipolaires courtes que nous avons utilisée. Ces dérivations permettent cependant d'enregistrer des éléments électriques de polarité stable pour un point déterminé, au moins au niveau du G.L. et du C.V.

Il nous a paru intéressant de comparer la polarité des pointes du G.L. et du C.V. aux potentiels évoqués par la lumière recueillis au niveau de ces structures au cours du sommeil paradoxal, selon la technique décrite au chapitre "Relations avec le système visuel".

Dans le G.L. la polarité de la première phase, rapide, du potentiel évoqué est de façon constante l'inverse de la polarité de l'onde rapide de la pointe phasique. BROOKS et BIZZI (1963) avaient noté la même différence entre le P.E. pendant l'éveil et la pointe de S.P. (fig.6)

Sur le C.V., les résultats sont plus discordants : chez certains animaux, comme nous l'avons déjà signalé (MOURET et al. 1963) la pointe spontanée a une polarité inverse d'un P.E. ; chez d'autres, par contre, l'aspect est le même. Cette dernière éventualité paraît la plus fréquente (fig. 6).

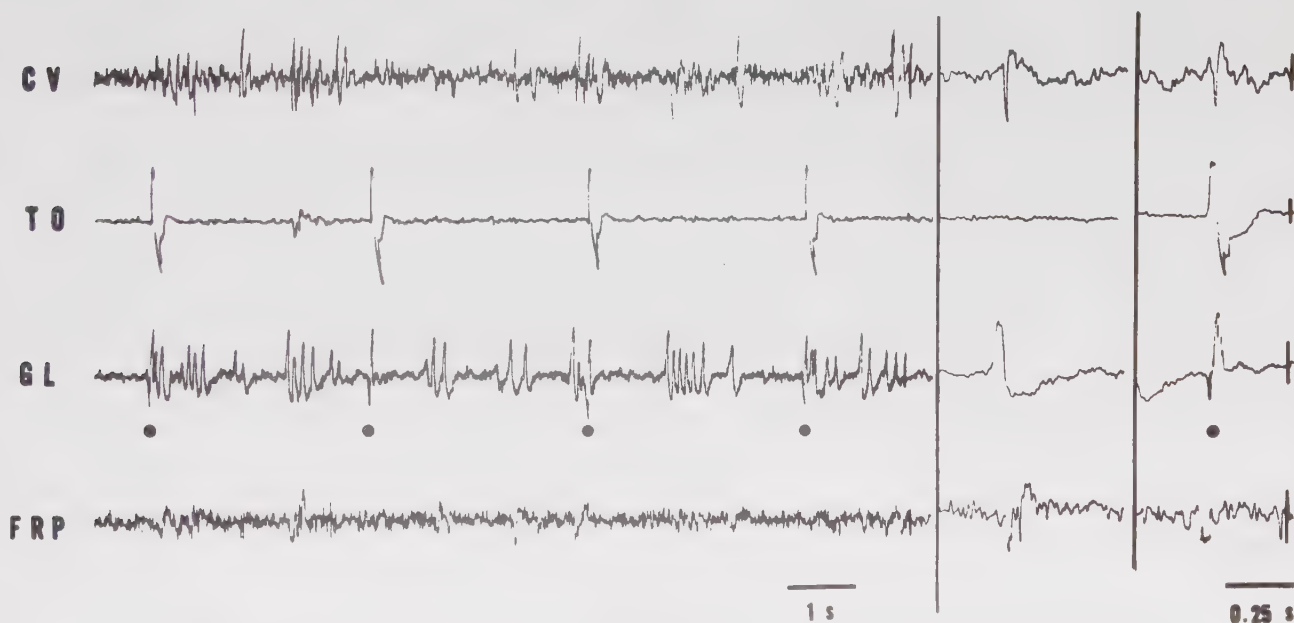
(*) Enregistreur magnétique Belin T 600. Nous remercions le Dr P. GERIN, chargé de Recherche à l'INSERM, d'avoir bien voulu mettre ce matériel à notre disposition.



- Figure 5 - Délais géniculo-corticaux des pointes phasiques pendant le S.P.

Sur un enregistrement à grande vitesse (400 mm/sec) la précession de la pointe du G.L. sur celle du C.V. apparaît nettement, bien que les délais soient courts.

Les points noirs ont une fréquence de 50 par seconde.



- Figure 6 -

Aspect des pointes phasiques P.G.O. et des potentiels évoqués par la lumière pendant une phase de S.P.

On constate au niveau du G.L. et du C.V. l'aspect typique répétitif de l'activité P.G.O. alors qu'on n'enregistre rien au niveau du tractus optique (T.O.). Dans le G.L. l'activité de pointes s'oppose par sa forme, sa durée et sa polarité aux potentiels évoqués (points noirs). Cette différence est moins nette sur le C.V.

L'agrandissement de la partie droite de la figure permet une utile comparaison.

Echelle : 50 microvolts.

RELATIONS AVEC L'ACTIVITE UNITAIRE :

Dans le but d'étudier la différence entre l'activation corticale et sous-corticale pendant la veille et pendant le S.P. divers auteurs ont réalisé chez le chat des préparations chroniques avec micro-électrodes (implantées à demeure).

HUTTENLOCHER (1961) enregistre l'activité spontanée de cellules du colliculus supérieur, de la F.R. mésencéphalique et de la substance grise centrale. Simultanément sont enregistrés l'activité électrique corticale (gyrus sylvien) et les mouvements oculaires. Cet auteur montre que le taux de décharge des cellules pendant le S.P. est de dix à quarante fois supérieur à celui de l'éveil, alors qu'il diminue considérablement pendant le sommeil lent. De plus l'activité de "spikes" pendant le S.P. est organisée de façon particulière en bouffées durant plusieurs secondes et séparées par des intervalles également assez longs. Enfin les bouffées sont très souvent en relation avec les mouvements oculaires.

Les travaux de EVARTS (1962) ont porté sur l'activité spontanée des cellules du cortex visuel. Cet auteur montre qu'il existe également à ce niveau une augmentation nette du taux de décharge pendant le sommeil paradoxal, et que les "spikes" se renforcent et se groupent au moment des mouvements oculaires.

Si nous pouvons regretter que ces auteurs n'aient pas complété leur étude par des enregistrements simultanés en macro-électrodes d'une part, et par un enregistrement au niveau du G.L. d'autre part, nous pouvons néanmoins admettre une parenté étroite entre les pointes ponto-géniculo-occipitales et l'augmentation du taux de décharge unitaire dans le tronc cérébral et le C.V. Il suffirait donc de confirmer que les bouffées de "spikes" au niveau de ces structures sont bien l'expression en micro-électrode de l'activité phasique que nous étudions.

o
o o
o

CHAPITRE III

INTEGRATION DE L'ACTIVITE PONTO-GENICULO-OCCIPITALE

DANS LE SOMMEIL PARADOXAL

A/ SPECIFICITE :

Chez l'animal normal les pointes ponto-geniculo-occipitales sont spécifiques du sommeil paradoxal (à 8 % près, comme nous le verrons), et une telle activité ne se rencontre pas au cours de l'éveil, en particulier lorsque l'animal, présentant une activité corticale rapide, observe une scène visuelle très "prégnante", avec de nombreux mouvements oculaires. Il est parfois possible d'observer pendant l'éveil des pointes plus petites, pouvant correspondre à des mouvements oculaires, mais elles se distinguent nettement des pointes du S.P.

Il nous semble donc exister là un moyen de plus de distinguer le stade d'éveil du stade de sommeil paradoxal (stade I avec mouvements oculaires, (DEMENT et KLEITMAN, 1957).

B/ ORGANISATION TEMPORO-SPATIALE :

L'activité de pointes phasiques précède nettement l'apparition des autres signes du sommeil paradoxal, au niveau du géniculé et du C.V. Au niveau de la F.R.P., ce fait n'apparaît que chez le chat pontique. Le délai de précession peut être de 30 à 50 secondes au niveau du G.L., 10 à 20 secondes au niveau du C.V.

Les pointes sont alors isolées, et plus amples que pendant le S.P. proprement dit (fig 7-A). Il est vrai que le cortex et les régions



- Figure 7 -

Aspect temporo-spatial de l'activité ponto-géniculo-occipitale pendant le S.P.

A/ avant le début de la phase de S.P. les pointes, amples et isolées, apparaissent dans le G.L. alors que l'activité corticale est encore lente, et que l'atonie musculaire (E.M.G.) est incomplète.

B/ (suite du tracé précédent) - Lorsque la phase de S.P. est "enclenchée" avec activation corticale et atonie musculaire, on voit apparaître aux trois niveaux le groupement caractéristique en pseudo-fuseaux.

Echelle : 1 seconde - 50 microvolts.

sous-corticales présentent encore à ce stade une activité de fond lente et de haut voltage. En général, l'apparition des grandes pointes isolées est suivie des autres manifestations du S.P., mais si la phase de S.P. est "abortive" les pointes resteront un phénomène isolé. Sur des contrôles de longue durée on trouve environ 8 % du nombre total des pointes en dehors du S.P.

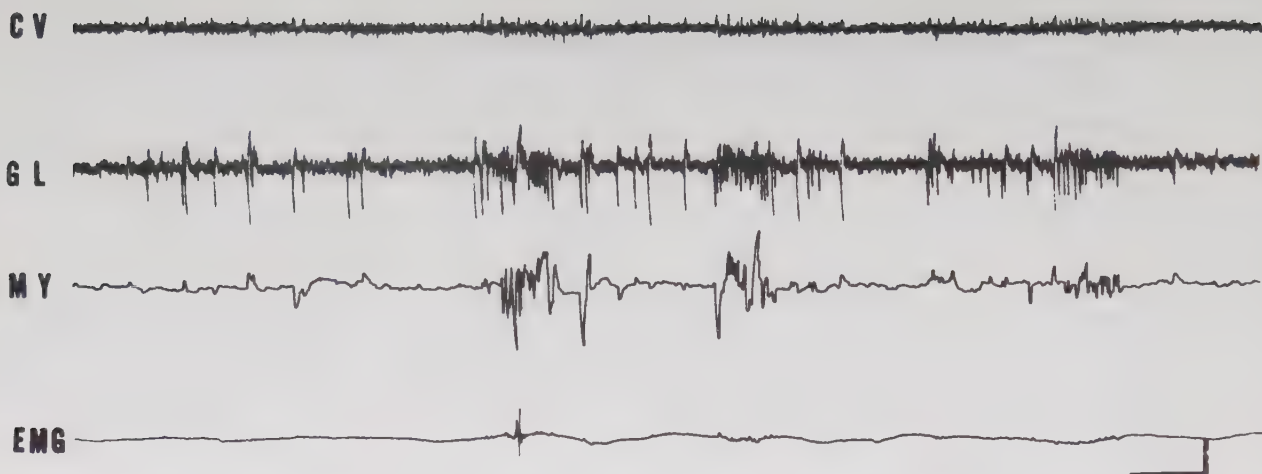
Lorsque la phase de S.P. est "enclenchée" l'activité phasique prend son aspect répétitif caractéristique (fig. 7-B) : les bouffées peuvent être très complexes, mais il persiste en général 12 % de pointes isolées. La fréquence (évaluée par un compteur digital) varie entre 50 et 80 par minute, selon les animaux, mais est relativement stable chez un même animal.

Les pointes cessent avec la phase de S.P.

C/ RELATION AVEC LES PHENOMENES MUSCULAIRES PHASIQUES :

Les phénomènes phasiques du sommeil paradoxal, qui surviennent alors que le tonus musculaire est aboli, intéressent de nombreux secteurs musculaires : selon GASSEL et al. (1964) ils peuvent être retrouvés dans tous les muscles avec cependant une prédominance pour les muscles distaux par rapport aux proximaux et pour les fléchisseurs par rapport aux extenseurs. Il se retrouvent également dans les muscles impairs : muscles de la nuque, de la queue, et surtout dans les muscles de l'extrémité céphalique : c'est là, en effet, cliniquement qu'ils sont le plus remarquables, réalisant des mouvements oculaires, des mouvements des oreilles, des vibrisses, des variations pupillaires (BERLUCCHI et al. 1963, 1964, 1965).

Les phénomènes oculaires ont été particulièrement étudiés du fait de leur intérêt psycho-physiologique (relation entre S.P. et processus onirique chez l'homme). Chez le chat, les mouvements des yeux (M.Y.) du S.P., qui apparaissent différents de ceux de la veille par leurs caractéristiques objectives (JEANNEROD et MOURET, 1963), possèdent une organisation complexe de leur mode de groupement (JEANNEROD et al. 1964, 1965, MOURET et al. 1964, 1965, MOURET, 1964) (fig. 8). En effet, chez tous les animaux observés 50 % des mouvements oculaires sont groupés en bouffées complexes de plus de cinq mouvements se succédant sans pause (constante de répartition oculo-motrice, C.R.O.M.).

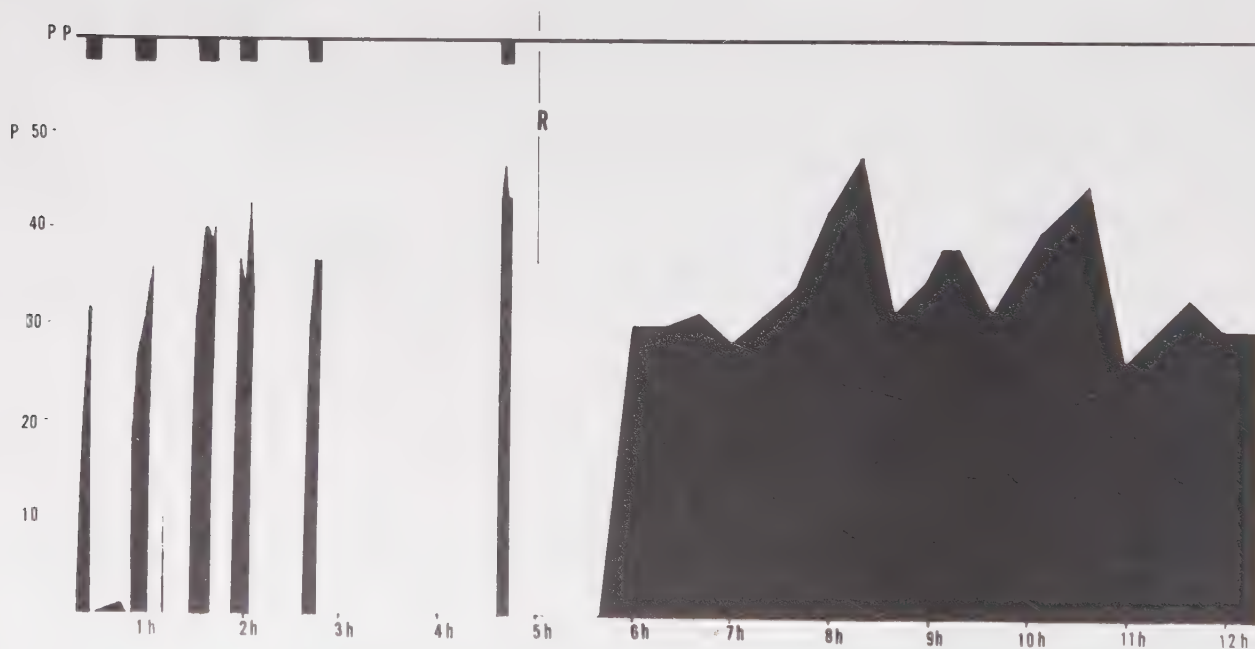


- Figure 8 - Relations entre l'activité P.G.O. et les phénomènes musculaires phasiques.

On constate que les mouvements des yeux (MY) se groupent suivant la même loi que les pointes du G.L., sans qu'il existe cependant une correspondance point par point.

On peut également noter, sur le fond d'atonie musculaire (E.M.G.) les petites secousses phasiques qui s'observent parfois au cours des bouffées de pointes.

Echelle : 5 secondes - 50 microvolts.



- Figure 9 - Diagramme de fréquence de l'activité phasique au cours du S.P. et du syndrome réserpinique.

Le nombre de pointes du G.L. est reporté en fonction du temps. A gauche on constate que les périodes avec activité de pointes correspondent aux phases de S.P. (P.P., en haut).

Après l'injection de 0,5 mg/kg de Réserpine (R, 5ème h) les phases de S.P. n'apparaissent plus et l'activité de pointes demeure permanente.

La définition de la C.R.O.M. et d'autres indices portant sur la fréquence des mouvements (indice numérique global, I.N.G.) et sur le nombre des bouffées (indice de groupement, I.G.) nous a permis de tester la fonction oculo-motrice pendant le S.P. chez des chats porteurs de lésions chroniques (JEANNEROD et al, 1965).

Il nous est apparu que la mise en jeu de ces M.Y. était totalement différente de celle des mouvements oculaires d'éveil : le point de départ semble bien pontique, puisque l'animal pontique conserve pendant le S.P. une activité oculaire élémentaire (absence de groupement). Par ailleurs, l'animal décortiqué total présente une activité oculaire de S.P. beaucoup plus complexe que celle du chat normal. Ces résultats laissent suggérer deux choses : 1) il existe entre la zone de déclenchement pontique et le cortex une zone de "complexification" réalisant les groupements complexes caractéristiques, 2) le cortex a un rôle inhibiteur sur cette zone. Enfin la zone de complexification paraît s'étendre dans la région colliculo-mésencéphalique.

Nous retiendrons pour la présente étude deux faits : 1) il existe une superposition, au niveau du pont, de la zone de déclenchement du S.P. (JOUVET, 1962) et des mouvements oculaires qui en font partie intégrante. 2) Le cortex cérébral, qui est activé pendant le S.P., a un rôle, qui paraît spécifique, sur ces mêmes mouvements oculaires.

La relation entre ces mouvements oculaires et les phénomènes électriques phasiques a été soupçonnée par MOURET et al. (1963), puis par BIZZI et BROOKS (1964) qui enregistraient des pointes phasiques dans la région du noyau du III. Elle a été particulièrement étudiée par MICHEL et al (1964, a). Les M.Y., en effet, représentent l'expression périphérique de décharges phasiques de grande amplitude enregistrées, chez des animaux chroniques, dans les muscles extrinsèques de l'œil. Ces décharges se manifestent alors qu'il persiste dans ces muscles une activité tonique modérée.

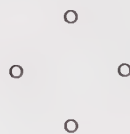
L'exentération orbitaire bilatérale, enfin, n'a aucun effet immédiat sur l'activité électrique phasique (*) (MICHEL et al. 1964 b). Nous nous trouvons donc devant une organisation complexe : d'une part l'activité électrique phasique ponto-géniculo-occipitale est selon toute

=====

(*) Ce fait sera repris dans le chapitre : Relations entre l'activité P.G.O. et le système visuel.

vraisemblance, ascendante, et d'autre part, les phénomènes musculaires, concomittants, sont efférents puisqu'il sont supprimés par une lésion des voies médullaires descendantes (GASSEL et al. 1964) et que la suppression des afférences n'influence pas les phénomènes électriques : outre l'exentération orbitaire, leur persistance sous curare le prouve amplement. Le phénomène électrique précède le phénomène musculaire : l'activité ponto-géniculo-occipitale est donc du type "out flow" ce qui la place aux côtés de l'autre activité phasique spontanée du système nerveux, l'épilepsie (*).

Il paraît donc intéressant d'opposer à l'intérieur du S.P. les manifestations phasiques que nous venons de décrire, aux manifestations toniques (durables) : activation corticale, extinction du tonus musculaire, myosis, (HODES, 1963). Il est certain que les secondes font le "lit" des premières mais le fait de pouvoir les dissocier expérimentalement comme nous le verrons, permet de soupçonner des mécanismes différents (JOUVET et DELORME, 1965).



(*) Nous avons observé, à la suite de KELLAWAY et al. (1955) une activité spontanée de type phasique sous forme de pointes occipitales rapides chez des enfants aveugles. Cette activité très différente d'une activité épileptique nous paraît en relation avec la dénervation du cortex visuel après dégénérescence transneurone de la voie visuelle (JEANNEROD et COURJON, 1964.; JEANNEROD et al., 1965 b).

CHAPITRE IV

INTEGRATION DE L'ACTIVITE PONTO-GENICULO-OCCIPITALE

DANS LE SYNDROME RESERPINIQUE

A/ CHEZ L'ANIMAL CHRONIQUE :

Comme nous l'avons signalé, c'est d'abord chez l'animal chronique que fut remarquée l'activité de pointes sous réserpine (DELORME et al, 1965). En effet, chez tous les chats étudiés dans le laboratoire l'injection d'une dose de 0,5 mg/kg de Réserpine fait apparaître après 45 minutes (par voie intra-veineuse) ou 90 minutes (par voie péritonéale) une activité ponto-géniculo-occipitale identique à celle que l'on observe pendant le S.P. Les pointes sont d'abord isolées et transitoires, puis se groupent en bouffées à 6-8 éléments par seconde, le nombre des pointes par bouffées dépassant rarement trois ou quatre. De même la fréquence totale ne dépasse pas 40 par minute, ce qui est nettement inférieur à la fréquence pendant le S.P. (fig. 9). Simultanément apparaît le syndrome réserpinique classique, tel qu'il est décrit par de nombreux auteurs sur le plan comportemental et électrique (WADA et al., 1963) : l'animal est soit calme, couché tête basse avec une activité E.M.G. importante au niveau des muscles de la nuque, soit en proie à des phases d'agitation avec diarrhée. La pupille reste constamment en myosis très serré et la température centrale a tendance à s'abaisser. L'activité E.E.G. du cortex et des structures sous-corticales reste rapide, microvoltée (dans l'intervalle des pointes), accompagnée de discrets fuseaux rapides à 15 c/s.

Les ondes lentes ne réapparaissent qu'après la trentième heure et les phases de S.P. (marquées alors par l'atonie musculaire) sont bloquées pendant vingt-quatre heures. L'activité électrique phasique subit alors une discrète recrudescence pendant ces phases, puis disparaît pendant les quelques minutes qui suivent, pour réapparaître enfin.

Les décharges de pointes monophasiques s'accompagnent de très discrets mouvements des yeux, des pattes, des oreilles : ce fait, à rapprocher des décharges musculaires phasiques du S.P. (concomittants des décharges électriques comme nous l'avons vu), est aussi en faveur de la parenté étroite qui unit l'activité phasique réserpinique et celle du S.P. (fig. 10).

Divers éléments permettent d'éclairer cette activité réserpinique :

1) L'état de vigilance ne semble pas intervenir. Le taux de décharge de pointes sous l'influence de la Réserpine est pratiquement constant pendant toute la durée de l'effet pharmacodynamique, que l'animal soit calme ou agité. Il paraît même exister une légère recrudescence au cours des phases d'agitation.

2) Elle est supprimée par la narcose barbiturique. L'injection intrapéritonéale de 35 mg/kg de Pentobarbital à un animal sous Réserpine entraîne au bout de quelques minutes la disparition de l'activité de pointes. L'inhibition dure le temps de la narcose (environ six heures) après quoi les pointes réapparaissent. Le même effet a pu être observé avec une dose de 35 mg/kg de Thiopental.

3) Elle est modifiée par des pharmacodynamiques spécifiques. DELORME et al. (1965) montrent en effet que les pointes observées par minute chez un animal sous Réserpine sont

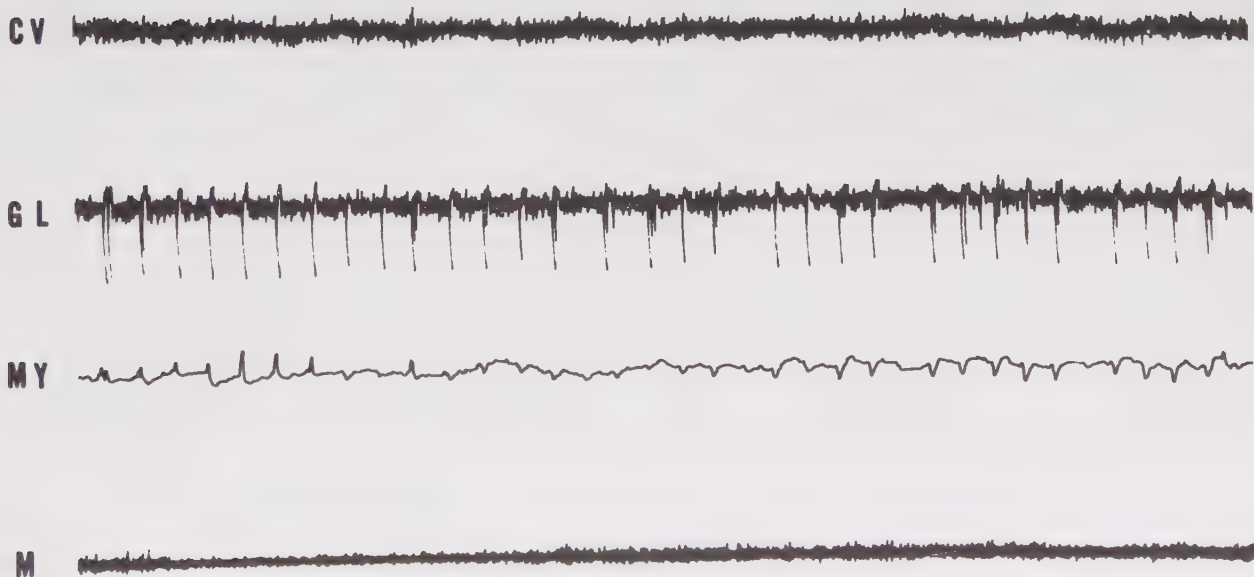
- augmentées par une injection de D.O.P.A.

- bloquées par une injection de 5 H.T.P. qui réalise une inhibition immédiate et transitoire (ces données seront reprises au chapitre/ Effets des Pharmacodynamiques). On sait que ces corps, respectivement précurseurs de la Noradrénaline et de la Sérotonine, permettent de réaliser une élévation du taux de ces monoamines dans le cerveau. On sait par ailleurs que la Réserpine agit au niveau de la concentration cellulaire de la Noradrénaline et de la Sérotonine cérébrales : il semble qu'en modifiant la perméabilité cellulaire, elle empêche l'accumulation de monoamines dans la cellule nerveuse. L'administration de précurseurs à des animaux réserpines n'augmente donc pas le "stock" cellulaire, mais augmente seulement la circulation de monoamines à travers la cellule. Les effets opposés de l'augmentation élective de Noradrénaline ou de Sérotonine cérébrales dans ces conditions ainsi que d'autres données acquises en déprivant des animaux de S.P. (VIMONT et al. 1965) permettent de discuter des mécanismes de l'activité phasique sur un plan neuropharmacodynamique.

B/ CHEZ L'ANIMAL EN PREPARATION AIGUE :

L'injection (0,5 mg par kg) est pratiquée par voie intraveineuse. L'activité phasique, enregistrée chez les vingt chats étudiés dans ces conditions (voir appendice), apparaît dans des délais variant entre trente minutes et deux heures. Le plus souvent les premières pointes apparaissent en 60 ou 90 minutes, au moment où l'activité corticale devient rapide et où le myosis est maximum : il faut tenir compte dans ce délai de la position de l'électrode exploratrice dont le repérage doit être extrêmement précis : si cette position est incorrecte les pointes ne sont pas enregistrées alors que l'animal peut déjà les présenter.

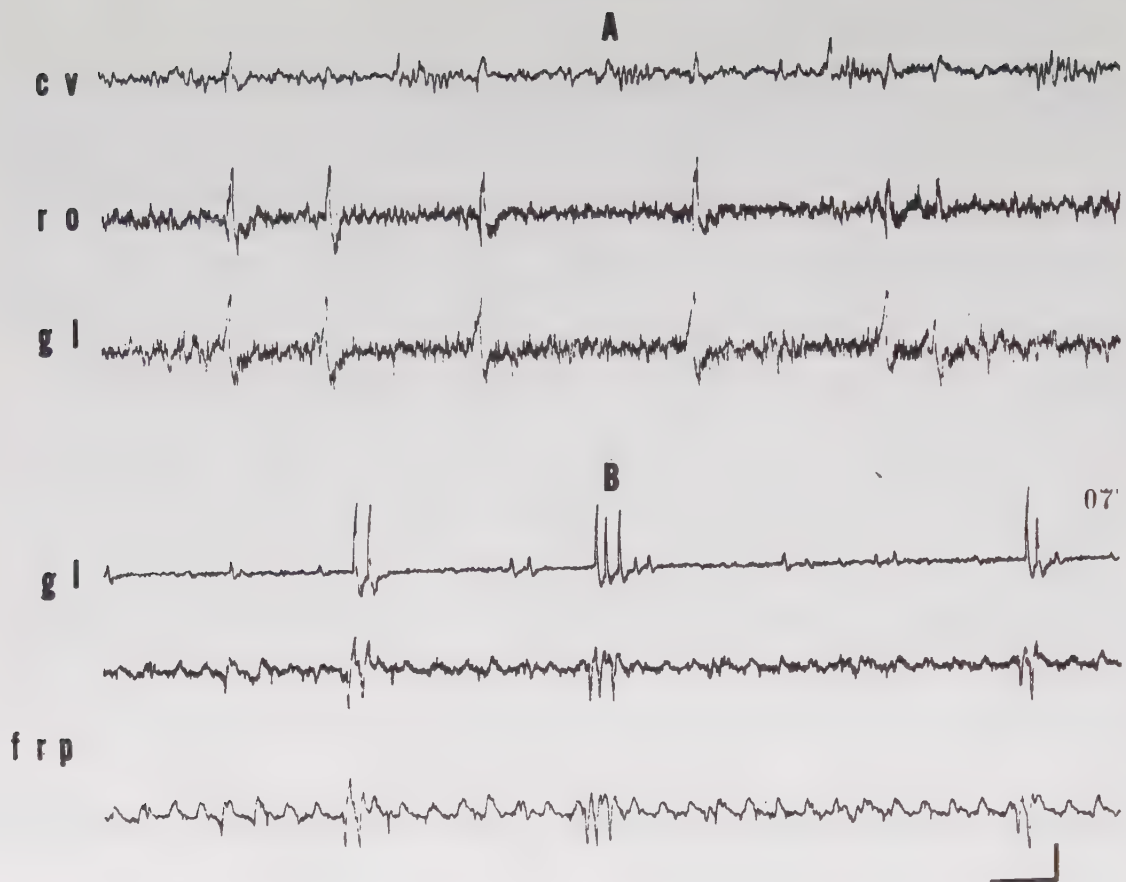
D'autres facteurs nous sont apparus déterminants : - l'anoxie, qui se marque par un ralentissement de l'activité corticale : il suffit parfois de modifier les constantes de la ventilation artificielle pour que les pointes apparaissent en quelques minutes. Le collapsus paraît également capable de retarder l'apparition des pointes ou des les inhiber transitoirement. L'hypothermie a le même effet.



- Figure 10 - Activité phasique pendant le syndrome réserpinique chez un animal chronique.

Ce tracé (à comparer avec celui de la figure 8) montre les divers aspects du syndrome réserpinique : activation corticale, persistance d'une riche activité musculaire (M), activité de pointes dans le G.L. Les pointes n'ont pas l'aspect répititif caractéristique du S.P., mais s'accompagnent bien le plus souvent de phénomènes musculaires phasiques (ici : mouvements des yeux : MY).

Echelle : 5 secondes - 50 microvolts.



- Figure 11 -

Aspect de l'activité ponto-géniculo-occipitale chez deux animaux en préparation aigüe.

A/ Dans le système visuel, les pointes s'observent nettement dans le G.L., les radiations optiques (R.O.). Elles sont moins visibles sur le C.V. où l'on note les petits fuseaux réserpiniques.

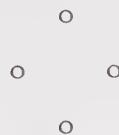
B/ Dans la F.R.P. les pointes sont également synchrones de celles du G.L.

Echelle : 1 seconde - 50 microvolts.

Lorsqu'elles apparaissent, les pointes prennent un aspect caractéristique au niveau du G. L. où elles sont très nettement distinctes du bruit de fond. Elles sont le plus souvent isolées mais peuvent être groupées par deux ou davantage, comme chez l'animal chronique (fig. 11). Leur fréquence se situe entre 15 et 30 par minute, mais sous certaines influences, elles peuvent prendre un aspect répétitif très particulier, réalisant un pseudo rythme thêta de grande amplitude.

Une fois que l'activité réserpinique a pris son rythme "normal", elle reste stable pendant plusieurs heures. Nous avons été frappés à de nombreuses reprises par la "solidité" de ce phénomène : après des activités épileptiques critiques (déclenchées par l'anoxie, ou par une stimulation) on voit réapparaître des pointes au cours du silence électrique post-critique. Après des phases de collapsus ayant entraîné un aplatissement du tracé cortical, si la réanimation de l'animal est efficace, on voit réapparaître les pointes au rythme antérieur.

Ces résultats permettent donc de conclure que l'activité électrique phasique P.G.O. s'intègre dans le syndrome réserpinique suivant les mêmes lois que dans le S.P. De la même façon les phénomènes phasiques électriques et musculaires paraissent étroitement tributaires des phénomènes toniques : activation corticale, myosis. Seule l'absence d'inhibition du tonus musculaire par la Réserpine semble différencier les deux états : une telle scission à l'intérieur des phénomènes toniques peut également être réalisée par certaines lésions.



CHAPITRE V

RELATIONS DE L'ACTIVITE PONTO-GENICULO-OCCIPITALE

AVEC LE SYSTEME VISUEL

Nous envisagerons dans ce chapitre les relations entre l'activité phasique du S.P. et le système visuel. Il est en effet intéressant de se poser la question suivante : quelle est la signification d'une activité aussi particulière et si étroitement localisée dans le système visuel, ou mieux, quelle est la situation des systèmes spécifiques dans le S.P. Ce problème, il est vrai ne revêt son intérêt véritable que chez l'homme du fait des manifestations oniriques. Mais de nombreuses observations faites chez l'animal (aigü ou chronique) peuvent permettre de l'éclairer.

I - ACTIVITE SPONTANEE ET EVOQUEE DANS LE SYSTEME VISUEL :

Si les plus belles pointes ne sont pas enregistrées au foyer maximum des potentiels évoqués (P.E.) du G.L. ou du C.V., il est néanmoins certain que l'on n'enregistre pas de pointes là où il n'y a pas de P.E. Nous avons étudié plusieurs animaux implantés chroniquement (7) dans des conditions rigoureuses : tête fixée, paupières maintenues ouvertes, membranes nictitantes réséquées, pupilles dilatées, éclairs lumineux réfléchis par une surface concave permettant de parer aux modifications de l'intensité lumineuse pendant les bouffées de mouvements oculaires. La source lumineuse employée est une lampe à néon contenue dans un réflecteur parabolique. Par la suite, nous avons étudié également ce problème en expérience aigüe (voir appendice) où les mouvements oculaires sont supprimés par le curare, et où le myosis est constant du fait de la Réserpine.

Nous sommes ainsi parvenus à enregistrer sur les mêmes dérivations les pointes géniculées ou occipitales et les potentiels évoqués (nous n'envisagerons pas ici les éventuelles différences entre les P.E. pendant l'éveil et pendant le S.P. (voir CORDEAU et al. 1965).

A/ LA FORME DU POTENTIEL EVOQUE EST DIFFERENTE DE CELLE DE LA POINTE PHASIQUE :

Ce fait est très net au niveau du G.L. où le P.E. est l'inverse (pour sa phase rapide initiale) de la pointe (fig. 6). Il est en outre beaucoup plus rapide. Au niveau du C.V., comme nous l'avons déjà noté, si la pointe est aussi brève qu'un P.E., elle peut être de polarité inverse ou de même polarité (fig. 6). On pourrait donc se demander si les pointes phasiques du C.V. ne sont pas elles aussi des potentiels évoqués, le cortex occipital réagissant de façon indifférente aux informations lui parvenant du G.L., qu'il s'agisse d'une information spécifique (P.E.) ou d'une pointe phasique. Mais la différence de délai G.L.-C.V. pour le P.E. (4,5 msec) et la pointe (6,2 msec) infirme cette hypothèse.

Pointe et P.E. sont donc différents aussi bien dans le G.L. que dans le C.V. En ce qui concerne le C.V., ce point nous permet d'éliminer un effet éventuel des mouvements oculaires comparable à celui qu'on a pu observer chez le singe (HUGHES, 1964) : les mouvements des yeux, entraînant des modifications des conditions d'éclairement de la rétine provoquent au niveau du C.V. des potentiels du type "on" et "off" (ondes lambda) : mais ces ondes disparaissent dans l'obscurité totale, qui ne modifie pas l'activité ponto-géniculo-occipitale. Nous avons pu observer des grapho-éléments semblables, à l'éveil chez certains chats : mais ils sont de forme très différente. Enfin des arguments décisifs pour éliminer toute action des mouvements oculaires ou des stimuli visuels sur l'activité de pointes seront donnés par les expériences d'énucleation bilatérale.

B/ EFFETS DE LA DE-AFFERENTATION VISUELLE :

Cette dé-afférentation a été réalisée sous la forme d'exentération orbitaire bilatérale : quatre chats, et de photocoagulation profonde des deux rétines : deux chats.



- Figure 12 -

Effets secondaires de la dé-afférentation visuelle sur l'activité P.G.O.

On note sur le tracé de contrôle (1) la présence d'une activité phasique pendant le sommeil paradoxal aux trois niveaux : cortex visuel, (C.V.), géniculé latéral (G.L.) et formation réticulée pontique (F.R.P.). Sur le tracé 2, quarante-huit heures après dé-afférentation, on n'observe qu'une augmentation discrète du "bruit de fond" dans le G.L. Sur le tracé 3 à la quatre-vingtième heure, les pointes du G.L. ont disparu ; mais elles persistent longtemps sur le cortex : tracé 4, huit jours après. Le tracé de la F.R.P. ne se modifie plus.

Echelle : 5 sec. - 50 micro-volts.

- effets immédiats : ainsi que l'ont noté MICHEL et al. (1964) l'activité phasique n'est pas modifiée pendant les deux ou trois premiers jours suivant la dé-afférentation. Ce fait élimine donc tout effet déclenchant ou même régulateur des afférences (proprioceptives et rétinienne) sur cette activité.

- effets secondaires : mais en poursuivant l'étude longitudinale d'animaux dé-afférentés (enregistrés de façon continue jour et nuit) (MOURET 1964) JEANNEROD et al. 1965 b) nous avons constaté d'importantes modifications. En effet, dès le deuxième jour on note au niveau du G.L., pendant les phases de S.P., une diminution de la fréquence et de l'amplitude des pointes, alors que le "bruit de fond" augmente. Ce mouvement se poursuit jusque vers la quatre-vingtième heure ou la disparition des pointes est pratiquement totale : certaines semblent persister mais ne peuvent être définies avec précision du bruit de fond (fig. 12). Il n'y a plus ensuite de modifications. Au niveau du C.V. par contre, on n'observe qu'une discrète augmentation du bruit de fond, mais les pointes persistent longtemps après la disparition de celles du G.L. Chez trois chats, les pointes du C.V. persistaient respectivement après vingt-sept jours, trente-cinq jours, et cinquante-cinq jours avec seulement une légère atténuation.

Ces résultats : disparition progressive de l'activité phasique du système visuel après dé-afférentation, et décalage entre le G.L. et le C.V., nous paraissent devoir être confrontés avec ceux des études histologiques du système visuel dé-afférenté. Deux groupes de travaux ont été réalisés.

1) La simple privation d'informations visuelles au moyen de verres cornéens opaques, par exemple, ne semble pas modifier morphologiquement le système visuel, du moins si l'on utilise des méthodes classiques d'investigation. WEISKRANTZ (1958), sur des chatons élevés dans l'obscurité pendant dix huit semaines ne constate qu'un faible amincissement de la couche plexiforme interne de la rétine. Mais WIESEL et HUBEL (1963 a) supprimant les afférences visuelles d'un œil chez des chatons nouveaux-nés constatèrent après deux ou trois mois l'absence d'entraînement de cellules corticales (area striata) par des stimuli présentés devant l'œil privé de ses afférences, alors que les mêmes stimuli présentés devant l'œil sain entraînaient normalement les cellules corticales. Au niveau du G.L. (WIESEL et HUBEL, 1963b) l'activité électrique des cellules correspondant à l'œil privé de ses afférences est globalement diminuée, et histologiquement ces mêmes cellules présentent une atrophie marquée avec des altérations des noyaux. Si le chaton est opéré

après avoir vécu des expériences visuelles (après deux mois) les signes histologiques sont moins marqués. Par ailleurs, la même intervention n'a aucun effet chez le chat adulte. Plus récemment KUPFER et PALMER (1964) en utilisant un dosage de l'activité enzymatique des cellules du G. L. après privation visuelle chez des chatons montrent qu'il existe après deux mois, des signes plus en faveur d'un arrêt de croissance cellulaire que d'une dégénérescence transneurone : la cellule reste petite, le cytoplasme se colore mal, mais l'activité enzymatique reste normale.

2) La destruction de la rétine, ou la section du nerf optique, par contre, entraîne une dégénérescence transneurone visible au niveau du corps genouillé latéral. Mais les délais de cette dégénérescence sont variables en fonction de l'âge de l'animal et de l'espèce considérée. HESS (1958) réalisant des énucléations unilatérales chez des cobayes "in utero" note des modifications du G. L. au bout de quatre jours seulement, alors qu'après quarante-cinq jours il n'y avait pas d'altération évidente des cellules du cortex visuel.

De même KUPFER et PALMER (1964) montrent une baisse de l'activité enzymatique cellulaire dès le cinquième jour après énucléation.

COOK et coll. (1951), après énucléation unilatérale chez des chats adultes décrivent au niveau du G. L. des modifications très progressives : en deux mois, le cytoplasme des cellules diminue de 30 % et en huit à dix mois apparaît la vacuolisation. Le processus est encore plus long chez le lapin. Par contre, chez le singe, les lésions seraient précoces (une semaine à 20 jours : GLEES et CLARK, 1941, GLEES, 1961). La différence semble résider dans le fait que chez le chat les cellules du G. L. reçoivent de multiples afférences (visuelles, vestibulaires ARDEN et SODERBERG, 1959, HOTTA et KAMEDA, 1963), alors que chez l'homme et les primates les afférences sont strictement visuelles : la dénervation est par conséquent totale après lésion de la rétine, et la dégénérescence, de ce fait, plus rapide.

En résumé, ces nombreux travaux montrent l'existence chez le chat d'une dégénérescence au delà du deuxième relais après lésion de la rétine, mais cette dégénérescence est lente à se manifester histologiquement. La disparition d'une activité électrique qui semble bien particulière au système visuel dès le quatrième jour paraît être un signe très précoce de dégénérescence et rejoint de ce fait des données fournies par des techniques histochimiques complexes (KUPFER et PALMER, 1964).

Par ailleurs ces résultats nous renforcent dans l'idée que l'activité phasique géniculo-occipitale appartient bien à des cellules visuelles proprement dites, puisqu'elle disparaît lorsqu'on crée les conditions de leur dégénérescence.

C/ INTERACTIONS ENTRE L'ACTIVITE P.G.O. ET L'ACTIVITE DU SYSTEME VISUEL :

De nombreux facteurs sont susceptibles de modifier l'activité tonique spontanée du système visuel, et corrélativement de modifier sa façon de répondre à une stimulation spécifique : l'obscurité, qui augmente la décharge rétinienne, l'illumination constante qui la déprime, influencent de ce fait l'activité et le "tonus" spontanés du G.L. (LEVICK et WILLIAMS, 1964; CHANG, 1952). Les travaux de ARDUINI (1960), ARDUINI et PINNEO (1960, 1963 a) confirment les résultats antérieurs : la décharge rétinienne dans l'obscurité diminue l'excitabilité du G.L., tandis que l'illumination constante de la rétine, ou la dé-afférentation visuelle réservible (ischémie) l'augmentent. Par ailleurs, la stimulation lumineuse à basse fréquence augmente l'activité du G.L. au-dessus du niveau de la décharge dans l'obscurité, tandis que les hautes fréquences l'abaissent (ARDUINI et PINNEO, 1963 b).

Au cours du sommeil paradoxal, l'activité du système visuel subit également des modifications : elle augmente dans le colliculus supérieur (comme dans la F.R. mésencéphalique) (HUTTENLOCHER, 1961, BENOIT, 1964), dans le G.L. et dans le cortex visuel (EVARTS, 1962). Cette augmentation globale paraît s'expliquer par une chute de l'activité au niveau du tractus optique (BENOIT, 1964), alors qu'on observe l'inverse au cours du sommeil lent.

Ces notions nous paraissent constituer une explication à l'augmentation importante des réponses corticales à la stimulation du G.L. ou du nerf optique pendant le S.P. (FAVALE et al., 1962, CORDEAU et al. 1965).

Par contre l'action de la Réserpine sur le système visuel n'est pas connue.

Dans le but d'étudier les interrelations entre l'activité P.G.O. d'une part, et l'activité du système visuel dans ses divers états, d'autre part, nous avons enregistré de nombreux chats, tant au cours du S.P., que sous Réserpine, en préparation aigüe.

1) Effets de l'obscurité ou de l'illumination constante : dans les deux cas, l'animal est dans sa cage, enregistré pendant de nombreuses heures, après adaptation prolongée. Nous avons pu enregistrer des animaux qui au cours de la même session expérimentale avaient subi l'adaptation à l'obscurité, puis à la lumière : dans ce dernier cas, les pupilles sont dilatées (Homatropine) et la cage laissée éclairée. Un de nos animaux parvenait à faire des phases de S.P. avec une lampe de 100 Watts braquée sur les yeux. Résultats : nous n'avons observé aucune modification quantitative ou qualitative de l'activité P.G.O. en fonction du niveau d'éclairement.

2) Effets de la stimulation lumineuse intermittente : En chronique, l'expérience est réalisée dans les conditions déjà décrites. Aux fréquences que nous avons pu étudier (les fréquences trop élevées réveillent l'animal) nous n'avons pas observé de modifications.

En aigü, les pupilles sont maintenues dans l'état de myosis extrême où les met la Réserpine : nous n'avons pas observé d'effet notable de la S.L.I., si ce n'est une certaine inhibition des pointes par les hautes fréquences (25 par seconde et au dessus), en fait difficile à affirmer du fait du caractère spontané et erratique de ces pointes. Ces modifications, si elles existent, ont par ailleurs peu d'intérêt en regard des autres phénomènes que nous avons observés au cours des expériences de S.L.I.

II - LES PHENOMENES D'INHIBITION DANS LE SYSTEME VISUEL :

Dans les conditions que nous venons de décrire, nous avons observé deux types de phénomènes : (JEANNEROD et al., 1965 c).

A/ L'INHIBITION PHASIQUE :

La pointe, au niveau du G.L. et du cortex visuel inhibe l'apparition simultanée du potentiel évoqué. Cette particularité avait déjà été notée par MOURET et al. (1963), mais son étude est difficile chez l'animal chronique. En préparation aigüe par contre, cette inhibition apparaît très nettement, pourvu que la fréquence des éclairs lumineux soit correctement choisie : en effet, si la fréquence est basse, le phénomène



- Figure 13 -

Interaction au niveau du G.L. entre les pointes et les réponses évoquées par une stimulation lumineuse à haute fréquence.

On note au niveau du G.L. une inhibition transitoire des réponses évoquées, déterminée par chaque pointe phasique. On n'enregistre rien au niveau périphérique (rétine : E.R.G.)

S : stimulation lumineuse à 15 c/s

Echelle : 50 micro-volts, 5 secondes

est difficile à voir, mais pour une fréquence de 15 à 25 c/s on observe une abolition complète des réponses pendant 150 msec. ce qui correspond à la durée des deux phases, rapide et lente, de la pointe ; il n'y a ensuite aucun effet notable et les potentiels évoqués reprennent leur amplitude (fig. 13). La brièveté du "recovery cycle" au niveau du G. L. lors de la survenue d'une pointe phasique peut seule expliquer la difficulté d'observer de telles inhibitions avec des fréquences basses, le "flash" ayant plus de chances de tomber dans une phase excitable que dans une phase non excitable (voir figure 5).

Enfin, cette inhibition phasique ne s'observe que là où l'on enregistre des pointes : G. L., radiations optiques et, si elle y est probable, elle n'est pratiquement pas visible sur le C. V.

Par contre l'enregistrement des réponses au niveau de la rétine (*) et du nerf optique montrent l'absence d'inhibition à ce niveau.

Ce phénomène d'inhibition phasique nous semble appartenir en propre au S. P. (et le fait qu'on le rencontre également sous Réserpine renforce encore l'assimilation entre l'activité phasique du S. P. et celle de la Réserpine).

L'explication est cependant problématique : on peut d'une part éliminer l'intervention éventuelle de mouvements oculaires même très fins qui seraient concomittants de la pointe et pourraient réaliser une inhibition pré-synaptique au niveau du G. L. En effet, la curarisation profonde de nos animaux interdit à la motricité oculaire de jouer un rôle dans ce phénomène.

D'autre part, l'absence d'inhibition phasique au stade rétinien montre bien qu'il s'agit d'une manifestation déclenchée "in situ" par la pointe venue des régions pontiques, et qui entre en compétition avec la réponse évoquée au niveau des mêmes neurones visuels comme nous l'ont prouvé les effets de leur dégénérescence.

(*) L'électro-rétinogramme (E. R. G.) est enregistré entre une électrode de référence placée dans le canthus externe et une électrode cornéenne, constituée d'un tampon imbibé de sérum physiologique, appliqué sur le segment temporal de la cornée.

C/ L'INHIBITION TONIQUE :

Ce phénomène remarquable nous est apparu de façon constante au cours de nos expériences de stimulation du système visuel.

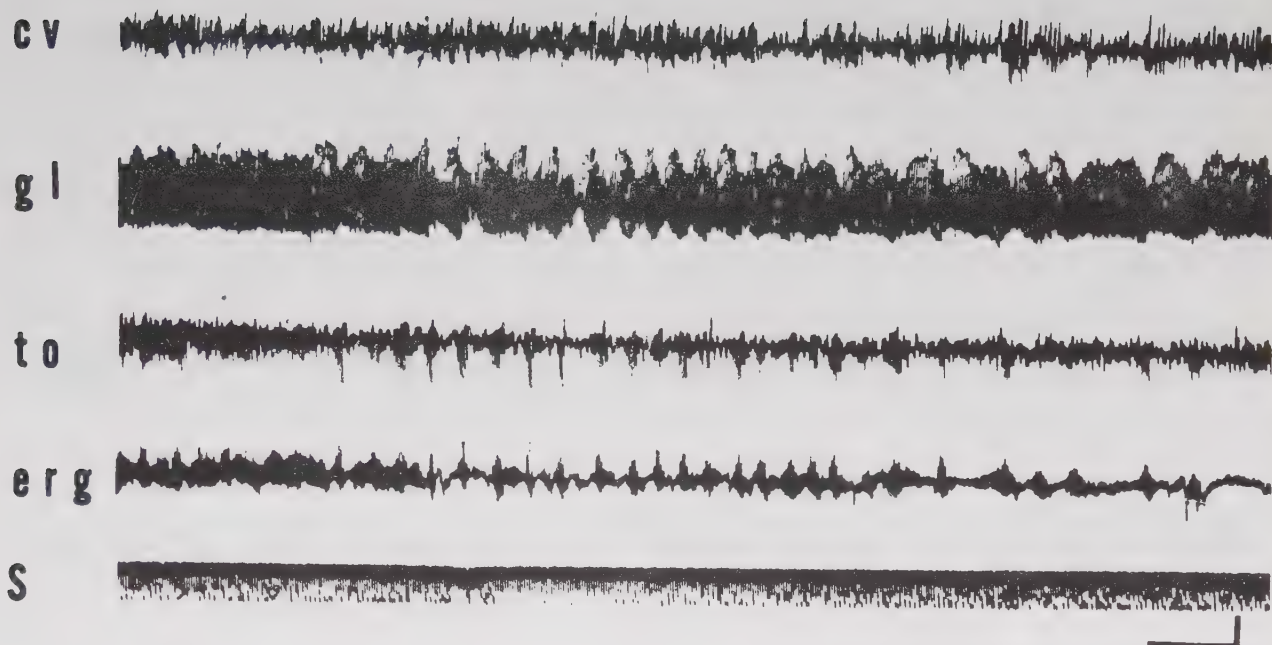
- il se manifeste sous la forme d'une extinction brusque ou rapidement progressive des réponses évoquées, plus ou moins totale, mais toujours importante. Sa durée est variable, d'une seconde à plus de dix secondes, les réponses pouvant alors réapparaître transitoirement pour disparaître de nouveau. A la fin les potentiels évoqués reprennent progressivement leur amplitude qui peut d'ailleurs être augmentée pendant quelques secondes (fig. 14). L'ensemble de ce phénomène : inhibitions successives et incomplètes suivies de potentialisation réalise l'aspect d'une modulation de l'afférence visuelle.

- sa survenue est erratique et imprévisible. Il ne semble pas y avoir de relation avec les pointes phasiques et l'inhibition qu'elles déterminent.

- elle est visible à tous les niveaux du système visuel (fig. 14). L'inhibition tonique est en effet présente dès le niveau rétinien (E.R.G.) où elle est très nettement visible, puis est enregistrée dans le nerf optique, le G.L., les radiations et le cortex (fig. 15); A l'intérieur du G.L. il semble exister une localisation assez précise : en déplaçant verticalement une électrode octopolaire (3,5 mm entre les deux points extrêmes d'enregistrement) on constate que seules une ou deux dérivations enregistrent l'inhibition (soit une couche de 1mm environ) alors que les dérivations sus et sous-jacentes ne sont pas intéressées. Cette notion de localisation précise revêt un intérêt particulier du fait de la structure stratifiée du G.L. dont certaines zones présentent une structure histochimique spéciale (noyau dorsal : FUXE, 1965).

- l'inhibition tonique peut être provoquée par diverses stimulations nociceptives ou autres. On observe alors, après une courte latence une inhibition des réponses, en général de courte durée, mais nette à tous les niveaux (fig. 15).

Ce résultat est à rapprocher des réactions enregistrées au niveau du G.L. en réponse à certains stimuli. On peut en effet déclencher des pointes, ou renforcer l'activité de pointes au niveau du G.L. : 1) par des stimulations nociceptives (stimulation douloureuse, stimulation du rectum, de la cornée), ou même par des attouchements non



- Figure 14 -

Inhibition tonique dans le système visuel sous Réserpine

Au cours d'une stimulation lumineuse prolongée ($S = 15$ c/s), on voit apparaître des phases de modulation complexe des afférences visuelles. Ce phénomène est visible dès le niveau rétinien (E.R.G.) dans le Tractus Optique (T.O.), dans le G.L., ainsi que sur le cortex.

Echelle : 50 micro-volts, 5 secondes.

douloureux des pattes, de la région dorsale... La pointe ainsi "déclenchée" est souvent précédée d'une modification du rythme de base, réalisant un rythme thêta (fig. 16) 2) par la stimulation de zones localisées du tronc cérébral (voir chapitre II) (fig. 16). Une constatation semblable avait été faite par BROOKS et BIZZI (1963).

Cette inhibition tonique constitue un phénomène remarquable:

a) Il appartient au syndrome réserpinique : les enregistrements de contrôle avant l'injection de Réserpine nous ont montré que les réponses évoquées n'étaient pas modulées, et en particulier qu'il n'était pas possible de déclencher une inhibition par des stimulations nociceptives : au cours de ces stimulations on obtenait au contraire une mydriase de courte durée avec augmentation de l'amplitude des réponses.

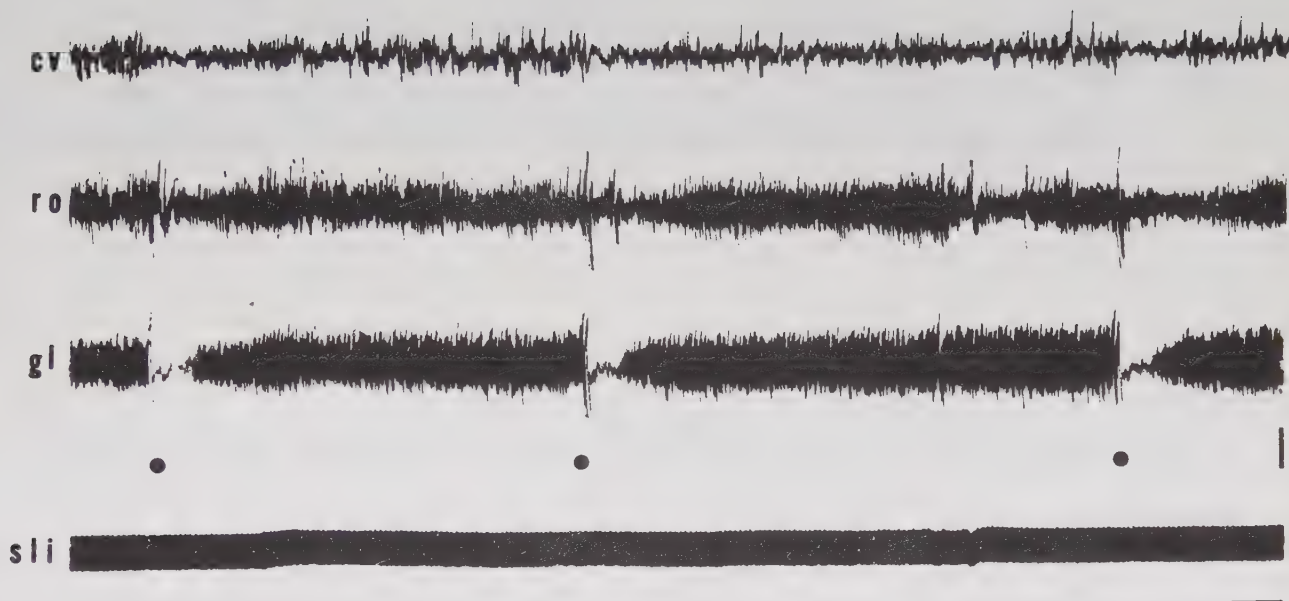
Le syndrome réserpinique, dans les conditions aiguës, offre d'ailleurs le maximum de garanties pour l'étude d'un tel phénomène : en effet, les mouvements oculaires, qui pourraient être mis en cause, sont totalement supprimés par la curarisation et le mysosis est constant du fait de la Réserpine. Les seules variations qui pourraient être enregistrées seraient d'ailleurs des mydriases et se traduiraient sur le tracé par l'inverse d'une inhibition.

Dans ces conditions la préparation aiguë sous Réserpine est extrêmement stable et les éventuelles variations tensionnelles ou de l'oxygénation nous paraissent incapables de provoquer un tel phénomène.

b) Deux hypothèses se présentent pour rendre compte d'une telle modulation de l'afférentation visuelle :

- La première hypothèse est celle d'un effet rétinien proprement dit. Si on peut éliminer des phénomènes inhibiteurs en réponse à des excitations locales (GOURAS, 1958), il n'est par contre pas exclu que la Réserpine puisse agir au niveau rétinien : certains neurones rétiniens en effet sont mono-aminergiques et de ce fait, très sensibles à la Réserpine (voir in DAHLSTROM et al. 1964).

- La seconde hypothèse est constituée par un effet centrifuge à impact rétinien. L'existence d'un contrôle centrifuge sur les afférences visuelles a été démontrée par GRANIT (1955) : une stimulation réticulaire po-



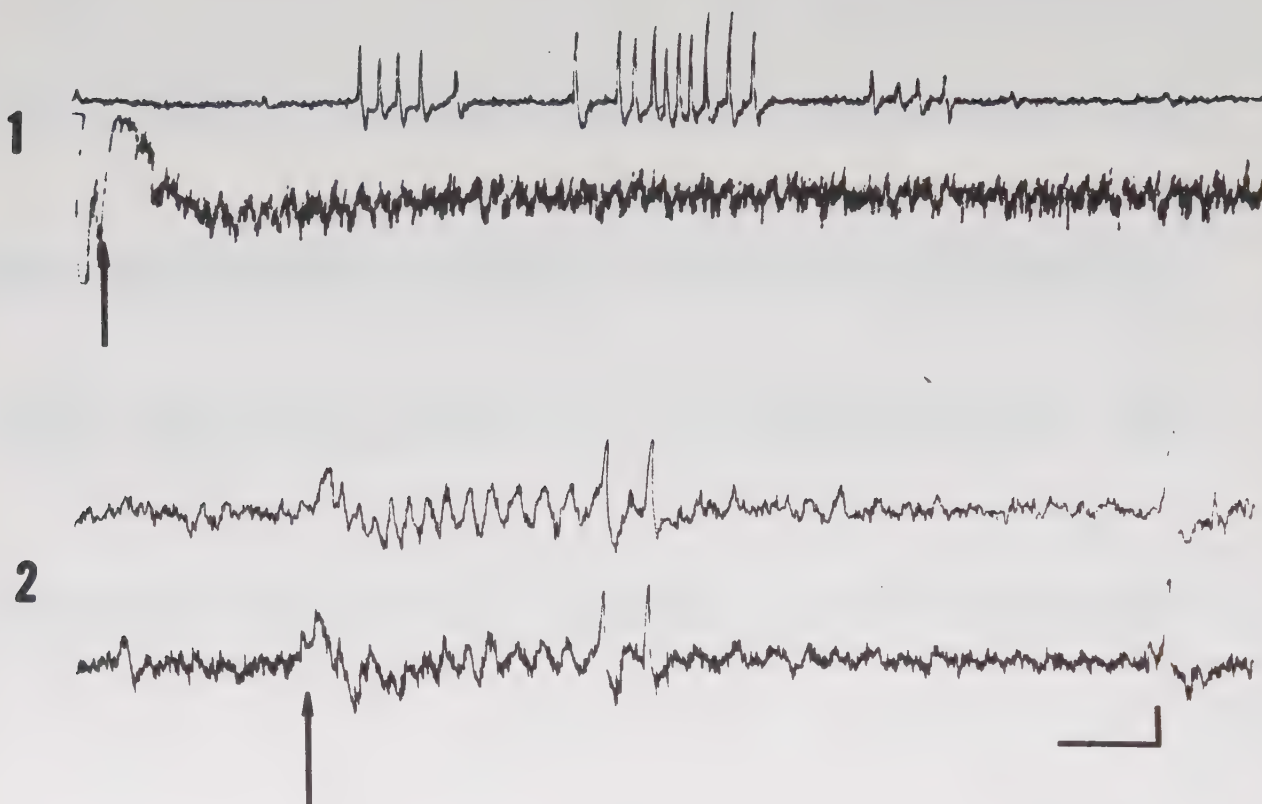
- Figure 15 -

Déclenchement de l'inhibition tonique par un stimulus nociceptif.

Alors que la stimulation lumineuse (S.L.I.) est poursuivie au rythme de 15 par seconde, des stimulations nociceptives (points noirs) entraînent une inhibition des réponses au niveau du système visuel pendant quelques secondes.

R.O. : radiations optiques.

Echelle : 5 secondes - 50 micro-volts.



- Figure 16 -

Effets des stimulations sur l'activité phasique du G.L.

- en haut, la pénétration d'une électrode (flèche) dans certaines zones de la F.R.P. entraîne une activité de pointes sub-convulsive au niveau du G.L.

- en bas, une stimulation nociceptive cutanée (flèche noire) entraîne au niveau du G.L. un pseudo-rythme theta parfois suivi de pointes. Cet effet est à rapprocher de l'inhibition des réponses déclenchée par les mêmes stimuli. (fig. 15).

Echelle : 1 seconde, 50 microvolts.

tentialise la réponse rétinienne à un flash lumineux. Corrélativement des fibres centrifuges rétinopètes ont été mises en évidence par plusieurs auteurs (voir in : CRAGG 1962). Un effet inhibiteur constituerait donc dans ce domaine une nouveauté. Cependant, la possibilité de la déclencher par des stimulations nociceptives ou signifiantes, alors que des modifications non spécifiques (pression artérielle, oxygénation) ne semblent pas intervenir, permet d'envisager sérieusement cette hypothèse.



CHAPITRE VI

EFFETS DES LÉSIONS DU SYSTÈME NERVEUX

SUR L'ACTIVITÉ PONTO-GENICULO-OCCIPITALE.

De nombreuses lésions ont été réalisées chez l'animal chronique depuis 1959 dans le laboratoire : sections totales ou partielles du tronc cérébral, ablations, coagulations localisées ou massives. Si l'activité phasique de la F.R.P. était enregistrée depuis cette date, ce n'est que depuis 1963 que sont enregistrées les pointes du G.L. et du C.V.

Par contre, en expérience aiguë, les lésions (sections ou coagulations) (voir appendice) s'accompagnent toutes d'une étude de l'activité ponto-géniculo-occipitale à ses trois niveaux.

A/ SECTIONS CHEZ L'ANIMAL CHRONIQUE :

1) Animal Pontique chronique :

La section est réalisée au plan A1 et le cerveau antérieur détruit par aspiration sauf un îlot hypothalamique qui est respecté.

Cette préparation est caractérisée (JOUVET, 1962) par une rigidité et une instabilité thermique qui nécessite la mise en incubateur : mais, dès lors, la survie peut être très prolongée (plusieurs mois). Les phases de S.P. apparaissent avec une grande régularité, caractérisées par la disparition de la rigidité et atonie musculaire totale, l'apparition de M.Y. latéraux qui accompagnent, sur le tracé, des pointes pontiques. Celles-ci, réparties en pseudo-fuseaux constituent la seule différence électrographique avec l'autre état, le tracé étant constamment rapide. La suppression automatique des phases d'atonie musculaire (par un stimulus

nociceptif : JOUVET et al., 1963) empêche du même coup l'apparition de l'activité électrique phasique sur le tracé.

2) Animal Mésencéphalique chronique :

La section est pratiquée au niveau A8 et le cerveau antérieur est laissé en place (JOUVET et MICHEL, 1959, JOUVET, 1962).

L'activité des régions corticales et thalamiques reste en permanence lente, tandis que dans la F.R.P. on note l'apparition régulière de phases avec pseudo-fuseaux qu'accompagnent une atonie musculaire, et de petits mouvements oculaires.

3) Animal trans-pontique :

Ces animaux réalisés selon la technique de BATINI et al. (1959 : "mid-pontine preparation"), présentent un tableau clinique et électro-graphique d'interprétation difficile : nous en discuterons ultérieurement.

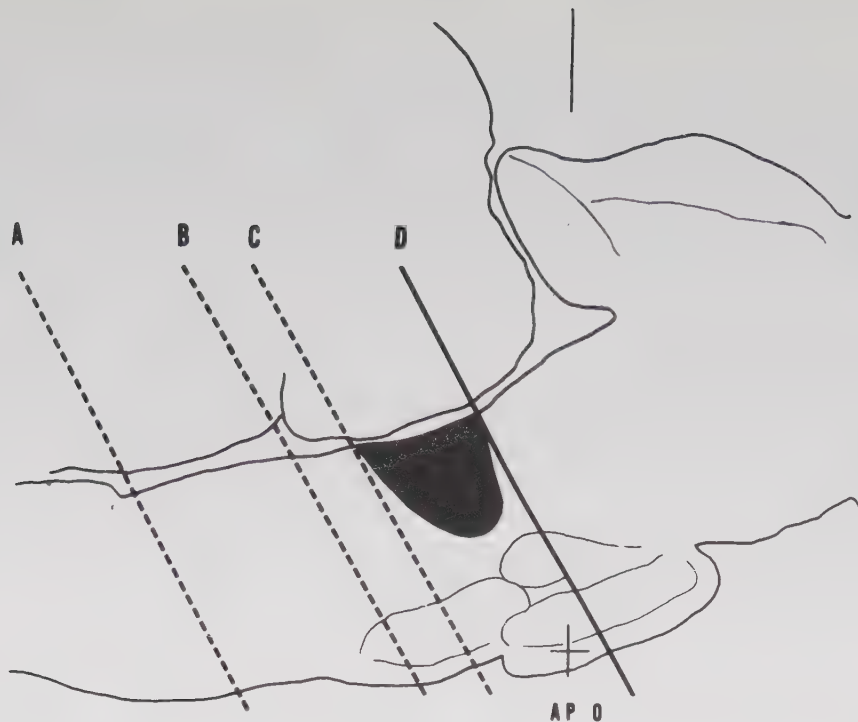
Bien que ces sections aient été pratiquées sur des animaux où l'activité de pointes au niveau du système visuel n'était pas contrôlée, elles apportent néanmoins des résultats fondamentaux en ce qui concerne son origine et son mode de déclenchement.

4) Hémisection dorsale du tronc :

Une telle lésion a été réalisée (HOBSON, 1964) chez un nombre restreint d'animaux porteurs d'électrodes dans le G.L. et chez qui était donc enregistrée une activité P.G.O. Après la section, les pointes persistaient en arrière, mais disparaissaient en avant.

B/ SECTIONS CHEZ LES PREPARATIONS AIGUES :

Les effets de ces sections ont été jugés avant tout d'après l'activité enregistrée sur les électrodes antérieures à la section. Lorsque la section se trouvait entre la F.R.P. et le G.L., par exemple, il n'était pas toujours possible de vérifier l'activité électrique de la F.R.P. après la section.



- Figure 17 -

Effets des sections sur l'activité de pointes réserpiniques.

Coupe sagittale schématisée du tronc cérébral sur laquelle sont reportées les sections inefficaces (A - B - C) en pointillés, et la section minimum efficace (D) en trait plein.

Le tracé 1 est un tracé de contrôle avant section. Le tracé 2 est le tracé du même animal après section B, et 3, après section A.

On constate enfin que la coagulation efficace se projette en arrière de la section A, dans la région postérieure et dorsale de la F.R.P.

Par ailleurs, sur le plan méthodologique nous avons fait une différence entre les résultats positifs : disparition des pointes après une section, et les résultats négatifs : persistance des pointes. En effet, lorsque les pointes persistaient d'autres interventions pouvaient être tentées rapidement. Par contre, lorsqu'elles disparaissaient, le tracé était enregistré de façon continue pendant une ou plusieurs heures sans qu'aucune nouvelle intervention soit tentée : l'animal était par ailleurs observé soigneusement afin que les conditions optimum de ventilation, température, relaxation musculaire lui soient assurées. Une telle conduite était tenue afin d'éliminer une disparition temporaire des pointes par suite d'un "choc" dû à la lésion. En fait, lorsque nous avons observé un choc après une section ne supprimant pas les pointes, choc parfois très profond, avec aplatissement de l'activité corticale, nous les avons toujours vu réapparaître dans les 10 premières minutes.

1) Section sous-bulbaire : (C1)

Cette section réalise la préparation "encéphale isolé". Elle est pratiquée en un seul temps, après cocaïnisation de la partie haute de la moëlle pour éviter un choc trop profond.

Après la section, on note au niveau cortical un renforcement des ondes lentes, mais les pointes géniculées gardent leur rythme précédent.

2) Les autres sections retro-pontiques :

Ces sections sont pratiquées avec une inclinaison de 60° sur l'horizontale. Elles ont été réalisées chez de nombreux animaux (voir appendice), et parfois furent complétées chez le même animal, par des sections plus antérieures. Dans ces derniers cas, le choc pouvait s'observer après la première section, mais ne s'observait plus après les autres. Les plus importantes sont reportées sur la figure 17.

- La section en P10 à 60° (section medio-bulbaire) traverse en fait les plans postérieurs de P10 à P13 : elle n'a aucun effet sur les pointes.

- La section en P5 à 60° (P5 à P8) est également sans effet.

- La section en P3 à 60° (P3 à P5), immédiatement rétro-pontique est la section la plus postérieure compatible avec une activité phasique normale (section maximum inefficace).

3) La section trans-pontique

(A1 à 60° : P1 - APO - A1 en vertical) ou section médio-pontique est par contre d'un intérêt capital, puisque en supprimant l'activité phasique au niveau des deux G. L., elle représente la section minimum efficace, laissant en arrière d'elle le point de départ de cette activité.

Nous avons pu réaliser chez un même animal (N° 5, voir appendice) successivement une section retro-pontique sans effet au niveau du G. L., une section médio-pontique et un enregistrement de l'activité de la F.R.P. entre les deux sections qui montrait la persistance de pointes à ce niveau, alors qu'elles avaient disparu dans le G. L.

Ce résultat est illustré figure 17. Enfin nous discuterons de l'effet de cette section transpontique sous l'angle des résultats obtenus par de nombreux auteurs au moyen de la "mid-pontine preparation" (BATINI et al., 1959) (voir discussion générale).

C/ COAGULATIONS CHEZ L'ANIMAL CHRONIQUE :

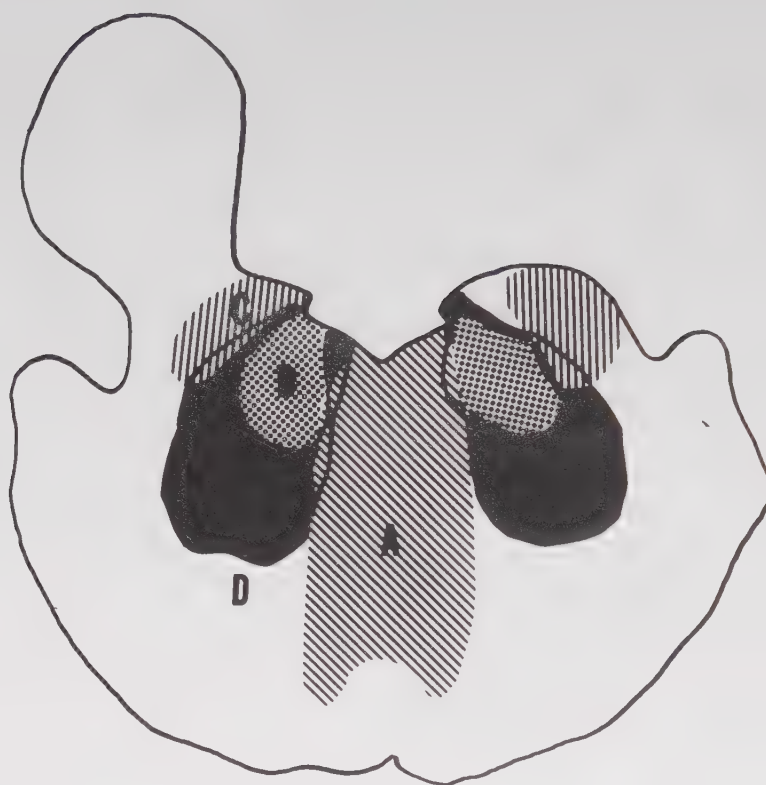
Parmi les nombreuses lésions réalisées chez l'animal chronique, peu se sont révélées avoir une action sur l'activité phasique.

1) Coagulation de la partie dorso-latérale des noyaux vestibulaires :

Cette lésion, volontairement limitée (la destruction totale des noyaux vestibulaires est très difficilement réalisable en chronique du fait de sa mortalité élevée) n'a aucun effet notable.

2) Coagulation massive de la partie médiane du tegmentum pontique : (fig. 18 A)

Cette lésion laisse persister les phases de S.P. avec une activité phasique normale.



- Figure 18 -

Topographie des lésions effectuées chez les préparations chroniques et aiguës.

Sur une coupe frontale schématique sont projetées des lésions inefficaces : A, au niveau du raphé médian et C, au niveau des noyaux Parabrachialis. la lésion B est celle des noyaux Locus Cœruleus. Enfin la lésion D représente la lésion efficace, supprimant l'activité phasique au niveau du G. L.

3) Lésions médio-dorsales du tegmentum pontique :

Ces lésions, réalisées de nombreuses fois par le Pr JOUVET (JOUVET 1962) correspondent sur la figure 18 à l'ensemble réalisé par la partie dorsale de la lésion A, et aux lésions B. Elles suppriment l'apparition des phases de S.P., mais leur action sur les pointes n'a pas été testée.

4) Lésions électives des deux noyaux locus coeruleus :

Ces lésions étaient pratiquement constantes dans les coagulations médio-dorsales. Elles ont été réalisées de façon à délimiter d'une manière plus précise le système pontique à l'origine du S.P. (fig. 18 B).

Leurs effets sont d'un grand intérêt (JOUVET et DELORME 1965) :

- les phases de S.P. n'apparaissent plus alors que le sommeil avec ondes lentes persiste.

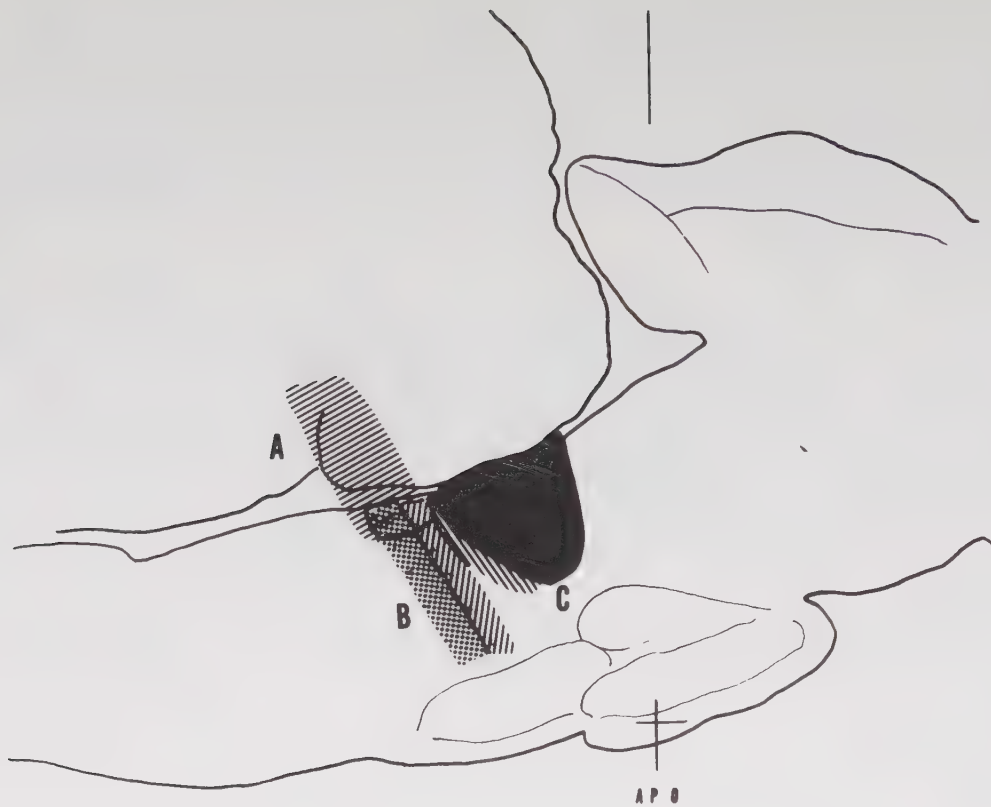
- Par contre l'activité P.G.O. devient permanente, envahissant le sommeil lent et s'accompagnant de phénomènes phasiques musculaires.

- Enfin l'activité E.M.G. au niveau des muscles de la nuque est en permanence riche.

5) D'autres lésions électives ont été réalisées à titre de contrôle dans des zones voisines (fig. 18, C). Elles sont inefficaces.

D/ COAGULATIONS CHEZ LES PREPARATIONS AIGUES :

Ces lésions sont réalisées par paliers, de façon à obtenir, là encore, les lésions minimum efficaces. Mais le protocole de coagulation peut être variable : soit lésion complète d'un côté du tronc, puis de l'autre, soit lésion progressivement symétrique, chaque point de coagulation d'un côté étant suivi de son homologue du côté opposé.



- Figure 19 -

Projections sagittales des lésions effectuées chez les préparations aigues

A : lésion des noyaux vestibulaires

B : lésion du tegmentum bulbaire chez 2 animaux.

C : lésion de la région dorso-latérale de la F.R.P., chez 2 animaux. Cette lésion supprime les pointes du G.L.

1) lésions négatives :

- les noyaux vestibulaires ont été détruits bilatéralement et totalement (fig. 19). Comme en chronique (où la lésion était cependant moins étendue), il n'y a pas de modification de l'activité phasique.

- les lésions postérieures (au niveau du tegmentum bulbaire) n'entraînent qu'un ralentissement passager du rythme de pointes dans le G.L. (fig. 19).

- les lésions médianes du tegmentum pontique détruisant en particulier les noyaux du raphé n'ont aucun effet. (fig. 18).

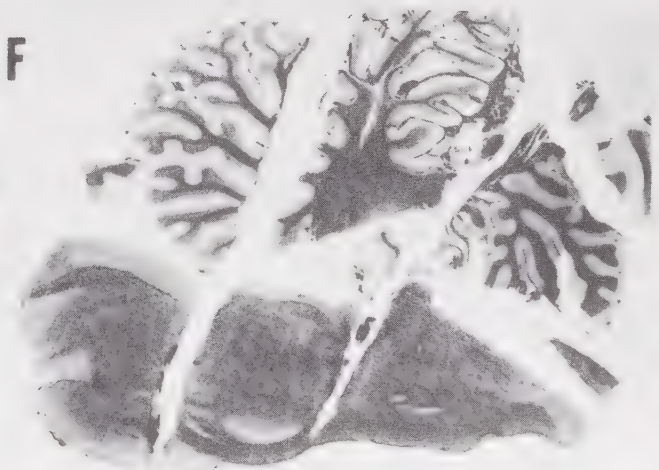
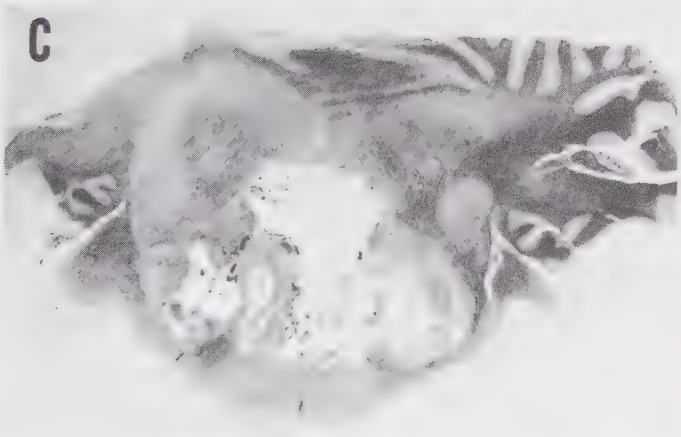
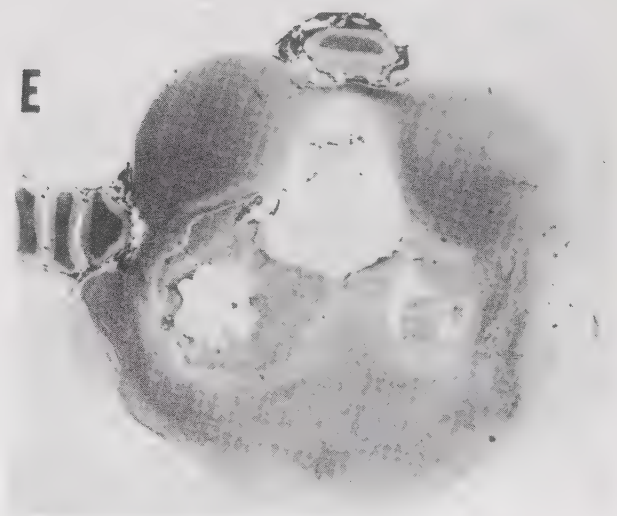
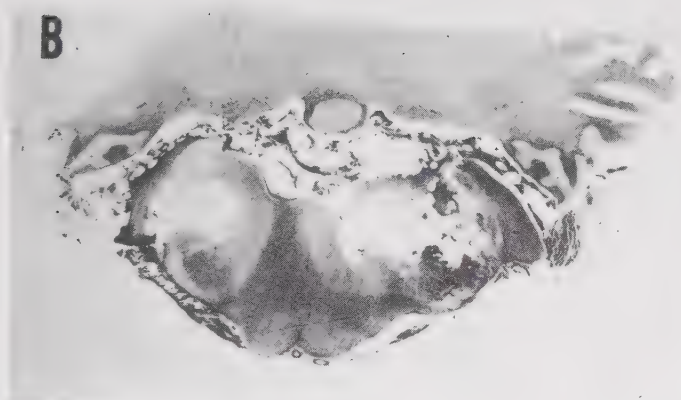
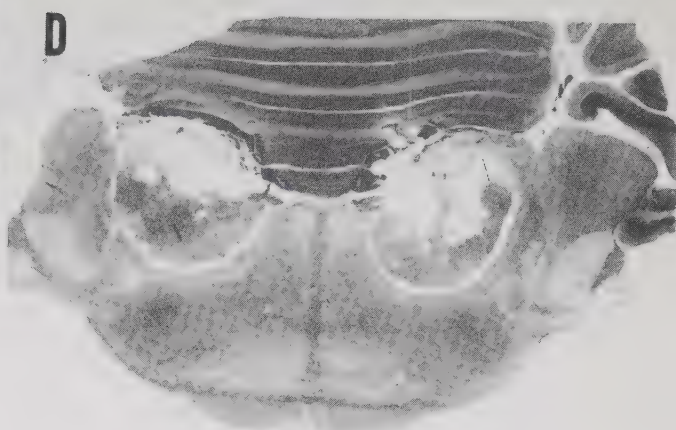
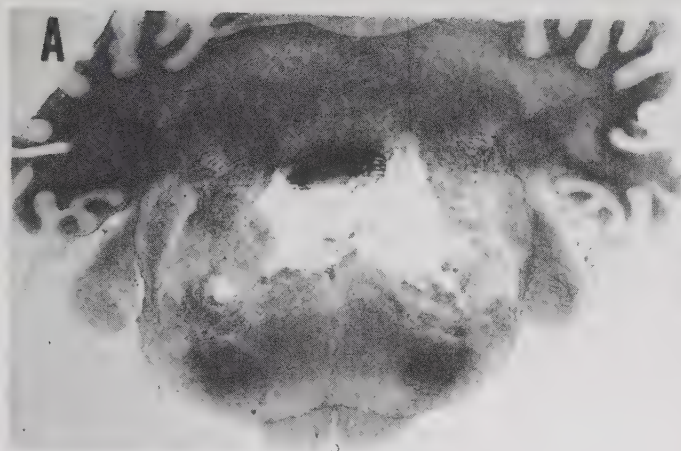
2) La lésion efficace :

Il était apparu au cours d'une coagulation totale progressive du tegmentum pontique que l'activité phasique du G.L. se modifiait progressivement en amplitude et en fréquence, pour disparaître ensuite totalement. Cette lésion fut donc reprise de façon sélective.

Pour faire disparaître électivement les pointes du G.L. il faut une lésion bilatérale de la partie latérale paramédiane du tegmentum pontique dans sa moitié dorsale, étendue sur 3 mm environ en hauteur et sur 3 - 4 mm en profondeur, c'est-à-dire correspondant à la portion latérale et rostrale du noyau R.P.C., à une partie du Reticularis pontis oralis, et au noyau sub-coeruléus (fig. 17, 18, 19). On constate sur la figure 17 que cette lésion se situe immédiatement en arrière de la section en A1 (section minimum efficace), et sur la figure 2 qu'elle correspond à la partie haute et antérieure du foyer d'activité électrique phasique.

Il convient de noter également qu'une lésion unilatérale à ce niveau diminue de façon notable les pointes du G.L. homo-et controlatéral. Mais la lésion doit-être bilatérale pour obtenir une disparition complète des deux côtés. Il existe donc une projection à la fois directe et croisée du foyer pontique sur le G.L.





Légendes

- A/ Lésion massive des noyaux vestibulaires (chat n° 10), n'ayant pas modifié l'activité de pointes.
- B/ Lésion massive du tegmentum bulbaire (chat n° 13) également sans effet.
- C/ Lésion du tegmentum pontique (chat n° 11) respectant la partie dorsale et latérale.
- D, E/ Lésions de la partie dorso-latérale du tegmentum pontique (chats n° 3 et 15) supprimant l'activité phasique réserpinique.
- F/ Chat n° 5. Section rétro pontique sans effet sur l'activité phasique du G.L. La section médio-pontique, par contre est la section minimum efficace, laissant en arrière d'elle le générateur de pointes.

CHAPITRE VII

EFFETS DES AGENTS PHARMACODYNAMIQUES

Ce chapitre rassemble des résultats hétérogènes et encore partiels : la synthèse qui les unirait au sein d'un système cohérent ne paraît pas possible actuellement.

La recherche dans ce domaine s'oriente selon plusieurs voies :

A/ LA VOIE DE L'ACETYL-CHOLINE :

L'intervention déclenchante de l'Acétyl-choline a été souvent évoquée pour les divers stades de sommeil (voir in : HERNANDEZ-PEON, 1965). De même JOUVET (1962) avait montré l'effet inhibiteur de l'Atropine sur le S.P. Enfin, nous avons testé, ainsi que nous le rappelons ci-dessous, l'effet de l'Atropine et de l'Eserpine (sulfate de physostigmine) sur les mouvements oculaires du S.P. (JEANNEROD et al. 1964). Nous avons repris cette recherche sur les pointes P.G.O. chez des animaux en préparation aigüe.

a) effet de l'Atropine :

- en chronique, on note (à la dose de 0,5 à 1,5 mg/kg) une dissociation entre l'activité électrique corticale lente et le comportement d'éveil. Les phases de S.P. étant inhibées il faut recourir à l'injection simultanée de 50 mg/kg de gamma-butyro-lactone. Seules sont testées les P.P. survenant pendant la première heure suivant l'injection.

Indices *	Contrôle	Après g Bl.	g Bl + Atropine
I.N.G.	86/m	66/m	21,5/m
I.G.	4,6/m	3,6/m	0,8/m
C.R.O.M.	50,2 %	50,2 %	63,2 %

* Nous utilisons les indices décrits au chapitre III

On constate que le gamma-butyro-lactone ne modifie pratiquement pas l'activité oculaire phasique.

Dans ces conditions l'Atropine diminue les indices quantitatifs. L'élévation paradoxale de la C.R.O.M. s'explique (MOURET, 1964) par une diminution très importante des M.Y. isolés ce qui augmente relativement le pourcentage de mouvements groupés, bien qu'ils soient, eux aussi très abaissés.

Enfin l'effet de l'Atropine sur l'activité P.G.O. n'avait pas été testée en chronique.

- en expérience aigüe sous Réserpine, l'injection d'une seule dose de 0,5 mg/kg de sulfate d'Atropine, par voie I.V. entraîne au bout de deux à trois minutes un ralentissement considérable de l'activité corticale, une mydriase et une raréfaction des pointes du G.L. : les groupes de pointes disparaissent totalement et seules persistent des pointes isolées.

	Avant	Après Atropine
Nombre par minute	90	20
% groupées	72 %	0 %

b) effets de l'Eserine :

- chez l'animal chronique : l'injection est pratiquée par voie intrapéritonéale. Seuls les résultats de la première heure suivant l'injection sont considérés. La dose est de 0,02 mg/kg.

Chez le chat normal, dans les phases de S.P. qui suivent l'injection on observe une augmentation nette du nombre total de M.Y.

(I.N.G.) et de la complexité de leur groupement (I.G. et C.R.O.M.)

Indices	Contrôle	Eserine
I.N.G.	86/m	117/m
I.G.	4,6/m	7,4/m
C.R.O.M.	50,2 %	67,1 %

Cette action de l'Eserine est retrouvée chez des animaux décortiqués totaux, et chez des animaux porteurs de lésions des colliculi supérieurs, mais non chez des animaux porteurs d'une décortication occipitale, ni chez les pontiques. Nous avons donc conclu à une action de l'Eserine à la fois sur le cortex visuel (riche en cellules sensibles à l'acétyl-choline, KRNJEVIC et PHILIS, 1963) et sur la zone mésencéphalique qui nous était apparue responsable de la complexité des groupements.

- en préparation aigüe : après une injection de 0,05 mg/kg d'Eserine par voie intra-véineuse, son action s'avère comparable à celle sur les M.Y. Le nombre total des pointes augmente, et leur groupement se complexifie.

	Contrôle	Après Eserine
N/min	17	26
% groupées	33 %	57 %

Il faut se garder d'une analogie trop étroite entre l'action de l'Atropine et de l'Eserine sur les M.Y. et sur les pointes car dans le deuxième cas, l'animal est sous Réserpine. Nous pouvons cependant accorder une signification au fait que l'Eserine et l'Atropine font varier les indices des M.Y. et de l'activité P.G.O. de façon parallèle. Il nous semble s'agir ici d'une action plus au niveau de l'effection qu'au niveau du déclenchement.

B/ LA VOIE DU GAMMA-BUTYRO-LACTONE :

JOUVET et al, (1961), ont montré le rôle de cette substance sur le déclenchement du S.P. Il existe en effet après une injection de g B1. une augmentation très significative du nombre de phases de S.P.

Mais son effet sur les phénomènes phasiques n'a pas été testé. Nous savons également que les indices de la motricité oculaire ne sont pas modifiés.

C/ LA VOIE DES MONO-AMINES :

L'action des mono-amines sur le système nerveux central commence à être bien documentée (voir in BRODIE et COSTA, 1962). En ce qui concerne le sommeil la voie a été ouverte par des travaux récents : MATSUMOTO et JOUVET (1964), DELORME et al. (1965) ont en effet montré le rôle inhibiteur de la Réserpine s'exerçant à la fois sur les deux états de sommeil, mais plus longuement sur le S.P. Nous connaissons bien, par ailleurs les effets de la Réserpine sur les phénomènes électriques phasiques.

Chez l'animal sous Réserpine ont été réalisées diverses interventions. :

- injection de 5 H.T.P. : en chronique comme en expérience aiguë, chez le chat normal comme chez le chat pontique, l'injection d'une dose de 30-50 mg/kg de 5 H.T.P. supprime totalement l'activité P.G.O. pendant une heure environ.

En expérience aiguë, avec une dose de 5-10 mg/kg, on atteint la dose seuil : on enregistre une diminution de pointes par minute sans disparition totale.

- injection de D.O.P.A. à la dose de 30 mg/kg, on observe une légère augmentation du taux de décharge des pointes.

Ces recherches sont actuellement poursuivies dans le but d'étudier de la manière la plus sélective possible le rôle de la Sérotonine et de la Nor-Adrénaline cérébrales dans le déclenchement ou la régulation de l'activité phasique du S.P.

D/ L'ACTION DE LA NARCOSE AU PENTHIOBARBITAL :

Cet effet a été montré par D. JOUVET et F. DELORME

(1964). Après injection intra-péritonéale de 35 mg/kg de Penthiobarbital (Nembutal) à un chat normal on observe d'abord un tracé de narcose profonde, puis au bout d'une à deux heures réapparaissent au niveau du G.L. des pointes isolées. Enfin à la sixième heure, alors que l'animal est encore sous narcose, on observe un groupement des pointes, accompagnant de courtes phases d'activation corticale. Les P.P. proprement dites ne réapparaissent qu'à la fin de la dixième heure.

L'interprétation de ce phénomène est difficile, d'autant que nous avons vu que le Penthiobarbital avait tendance à bloquer les pointes réserpiniques (DELORME et al., 1965). Il est certain que l'intervention pharmacodynamique a lieu, dans le cas, à un stade métabolique "secondaire" ne pouvant encore être soupçonné d'après les données que nous possédons.

o
o o
o

DISCUSSION GENERALE

Plusieurs points, parmi les résultats que nous venons d'exposer, nous paraissent mériter une discussion.

A/ PEUT-ON LEGITIMEMENT ASSIMILER L'ACTIVITE PONTO-GENICULO-OCCIPITALE OBSERVEE SOUS RESERPINE A CELLE DU S.P. ?

Nous avons remarqué que, dans les conditions normales, l'activité phasique P.G.O. était une caractéristique essentielle du S.P. et qu'elle lui appartenait en propre. Il n'existe pas, semble-t-il de manifestations semblables dans aucun autre état connu, et si les mouvements oculaires peuvent parfois engendrer des réponses phasiques sur le cortex occipital (HUGUES, 1964), plus rarement dans le G.L. ainsi que nous l'avons constaté chez le chat normal, la F.R.P., par contre, ne présente une telle activité que pendant le S.P. Il semble d'ailleurs que les pointes de la F.R.P. représentent la partie la plus spécifique de cette activité elle-même spécifique du S.P. Le maximum de garanties dans ce domaine est donné par l'animal pontique qui présente un tracé et un comportement d'une grande monotonie, les seuls "accidents" étant constitués par l'apparition des pointes correspondant à l'atonie musculaire du S.P. (JOUVET et MICHEL, 1959, JOUVET, 1962).

Le seul fait que chez des animaux implantés chroniquement normaux ou pontiques, l'injection d'une seule dose "physiologique" de Réserpine, entraîne une activité morphologiquement et topographiquement semblable doit faire évoquer une parenté entre les deux activités. Sans pouvoir, certes, assimiler l'état Réserpinique à l'état de S.P., ce qui serait une erreur méthodologique, on doit constater que la réserpine par une action que nous analyserons plus en détail, extrait de son cadre normal l'activité électrique phasique : mais dès ce moment là, c'est bien

la même activité dans les deux cas qui traduit la même façon de réagir de certaines structures à des modifications neuro-chimiques communes au S.P. et à l'action de la Réserpine.

Si de nombreux facteurs sont communs, il n'y a cependant pas identité absolue entre ces deux activités phasiques : les pointes réserpiniques sont moins groupées, les phénomènes musculaires n'ont pas le même caractère explosif (ce qui peut s'expliquer par l'absence d'atonie musculaire). Enfin et surtout, l'activité réserpinique n'est pas "modulée" comme celle du S.P., et évolue d'un seul tenant pendant plusieurs jours.

Cette dernière caractéristique permet d'ailleurs de la rapprocher des effets de la coagulation du locus cœruleus (JOUVET et DELORME, 1965) : après une telle lésion, les phases de S.P. disparaissent tandis que l'activité électrique phasique tend à devenir permanente. Il existe cependant une certaine modulation puisqu'il persiste du "sommeil lent", mais, comme sous Réserpine, on observe la conjonction d'activité cérébrale rapide avec myosis, d'absence d'atonie musculaire, et de pointes phasiques P.G.O.

L'étude de l'activité P.G.O. sous Réserpine constitue donc un maillon important dans la recherche de la signification de ce phénomène, au même titre que certaines lésions de la F.R.P., et l'assimilation pointes du S.P. - pointes réserpiniques constitue un fait expérimental qui ouvre de nombreuses et nouvelles voies d'abord.

B/ DANS CES CONDITIONS, QUELLES EST LA PLACE DES PHENOMENES PHASIQUES AU SEIN DU SOMMEIL PARADOXAL ?

La distinction à l'intérieur du S.P. entre phénomènes toniques (durables) et phasiques (transitoires) est un fait d'observation. Mais l'intérêt de cette constatation vient de ce que les phénomènes musculaires phasiques sont sous-tendus par des phénomènes électriques de même définition. Il existe par ailleurs de nombreux faits expérimentaux permettant d'affirmer que les pointes P.G.O. ne sont pas des réponses aux décharges musculaires : elles persistent après ablation des globes oculaires et surtout elles persistent sous curare, c'est-à-dire en l'absence totale d'afférences proprioceptives.

Les phénomènes électriques phasiques constituent donc l'originalité du S.P. par rapport aux autres stades du sommeil. Les phénomènes toniques apparaissent en continuité (atonie musculaire, myosis) ou en opposition (désynchronisation corticale) avec ceux du "sommeil lent", mais sont moins caractéristiques. Il est possible d'ailleurs d'observer chez certains animaux (décortiqués ou pontiques) des phases de désynchronisation avec hypotonie musculaire que seule l'absence de manifestations phasiques différencie des phases de S.P.

Chez l'animal normal, les pointes phasiques ne se rencontrent évidemment pas en dehors des phases avec activation corticale et atonie musculaire. Mais ce qui paraît constituer une entité fonctionnelle est en fait la rencontre de deux mécanismes complémentaires, ou concomittants, puisqu'il est possible de les dissocier expérimentalement, comme nous l'avons vu : la Réserpine d'une part et les lésions de la partie dorsale de la F.R.P. (locus cœruleus) d'autre part, libèrent les phénomènes phasiques du cadre du S.P. Cette dissociation était d'ailleurs une éventualité nettement envisagée par MORUZZI, EVARTS, JOUVET, dans leurs interventions au Symposium de LYON (1963) (cf discussion générale, ch. IV).

Nous verrons par ailleurs que ces phénomènes phasiques ne sont pas uniquement des manifestations explosives et erratiques, mais qu'ils répondent à une organisation interne assez rigoureuse : nous avons étudié dans ce sens les mouvements oculaires (JEANNEROD et al. 1965a) et de nombreux auteurs ont pensé voir dans ces manifestations oculaires des reflets de l'activité onirique, chez l'homme (ASERINSKI et KLEITMAN 1953, DEMENT, 1964). Ils possèdent également une organisation fonctionnelle (anatomique et neurochimique) particulière.

Il nous paraît intéressant de rapprocher ces données d'autres résultats concernant la physiologie des mouvements oculaires. Il existe en effet dans le système oculo-moteur une double organisation : chez le chat certaines structures pontiques (HYDE, 1962) paraissent nécessaires à la réalisation de mouvements oculaires toniques, alors que d'autres structures sont impliquées dans la réalisation de mouvements phasiques, obtenus par stimulation du colliculus supérieur. Par ailleurs sur le plan micro-physiologique, SASAKI (1963) étudiant le noyau oculomoteur (III) du chat distingue nettement des décharges toniques, et d'autres décharges, phasiques, très particulières, "pattern" dont il n'a pas encore été étudié à quel type de mouvement il correspond". Les travaux de MICHEL et al. (1964 a) qui enregistrent les muscles extrinsèques de l'œil chez le chat chronique, montrent la différence entre les mouvements oculaires d'éveil

qui comportent toujours un fond postural tonique, et les mouvements oculaires du S.P. qui sur le plan E.M.G. se traduisent par de grandes décharges phasiques synchrones des pointes du G.L. Enfin au cours de nos recherches sur les M.Y. nous avons constaté que la motricité oculaire de S.P. se caractérisait avant tout par un groupement en bouffées, que leur richesse et leur longueur distinguaient absolument de tout mouvement d'éveil (JEANNEROD et al. 1965a, MOURET, 1964).

Il existe donc, au moins au niveau du système oculo-moteur une organisation phasique qui pourrait être "utilisée" au moment du S.P. Notre question : quelle est la place des phénomènes phasiques dans le S.P. ? prendrait donc un sens beaucoup plus général : quelle est la place des phénomènes phasiques du S.P. dans le système nerveux ?

C/ COMMENT CONCEVOIR L'ORGANISATION FONCTIONNELLE DE CETTE ACTIVITE PHASIQUE ?

a) Le point de départ ?

De nombreuses expériences permettent de situer le point de départ de l'activité électrique phasique.

En effet toutes les sections portérieures à la région pontique sont sans effet sur les pointes. Ces expériences négatives ont le grand intérêt d'éliminer toute intervention des afférences médullaires et permettent de postuler pour un point de départ pontique.

Par ailleurs la recherche de la section minimum efficace nous montre qu'elle coupe les plans verticaux de A1 à P2 en arrière. Son effet est total et surtout durable au delà d'une heure, ce qui est la principale condition de validité ; nous avons vu que les chocs susceptibles de déprimer les pointes du G.L. ont toujours été régressifs en quelques minutes. Enfin chez au moins un des animaux à avoir subi cette lésion, nous avons pratiqué auparavant une première section plus postérieure ce qui avait réduit les risques de choc.

L'origine des pointes se trouve donc logiquement entre cette section minimum efficace (A1 60°) et le groupe des sections maximum inefficaces qui se répartit entre P4 et P2 - 60°. Il convient d'ailleurs de noter (voir fig. 1 et 2) que le foyer pontique de pointes se trouve

exactement situé entre A1 et P4 60°. De plus chez un animal qui avait subi une première section en P5 60°, puis une seconde ayant fait disparaître l'activité phasique du G.L., l'introduction d'une électrode entre les deux sections avait permis d'enregistrer une activité de pointes conforme à celle qu'on observe habituellement à ce niveau.

Les résultats des lésions par coagulation semblent confirmer ceux des sections.

Là encore des lésions massives dans certaines zones (noyaux vestibulaires, partie caudale du tronc) sont susceptibles de laisser persister une activité phasique normale au niveau du G.L. On peut donc éliminer pour une lésion efficace un effet non spécifique éventuel déprimant l'activité de pointes sans que la zone qui les produit soit atteinte.

Dans ces conditions la lésion efficace se situe dans la partie latérale paramédiane et dorsale du tronc, entre les plans verticaux P2 et P5. L'intérêt de cette localisation est considérable si l'on pense

- 1 - qu'elle se trouve entre les plans A1 et P4 60° qui sont ceux des sections minimum efficace et maximum inefficace.
- 2 - qu'elle recoupe une zone très riche en pointes.
- 3 - qu'elle correspond anatomiquement à la partie rostrale du R.P.C. dont l'importance dans le sommeil paradoxal a été souligné par JOUVET (1962).

Il faut enfin considérer que cette lésion est relativement peu étendue, et donc sélective.

Les données conjointes des sections transversales et des lésions par coagulation permettent donc de localiser avec une assez bonne précision le point de départ de l'activité P.G.O. Il reste bien entendu à confirmer ces résultats par des lésions chroniques, travail en cours actuellement.

b) Le problème des voies :

Ce problème paraît très difficilement soluble à l'heure actuelle. En effet, chez l'animal chronique, les seules données sont celles de HOBSON (1964), qui observe des phases de sommeil paradoxal sans pointes dans le G.L. après hémi-section dorsale pré-pontique, mais

aussi après d'autres lésions (coagulation du tegmentum central, et de la portion ventrale de la formation réticulée mésencéphalique). Les expériences aiguës ne permettent pas non plus de localiser éventuellement des voies anatomiques : l'exploration détaillée de la zone entre le pont et le G. L. (fig. 4) a montré seulement un petit groupe de pointes au niveau de la région sous-colliculaire, assez peu convaincant.

Cette inconnue est d'importance, si l'on pense que le problème se pose actuellement soit en termes anatomiques : la pointe emprunte une "structure" pour se rendre au G. L., soit en termes fonctionnels : la pointe est véhiculée sous la forme d'une information bio-chimique par exemple. La réponse ne peut encore être donnée.

Entre le G. L. et le C. V., par contre, la transmission semble se faire sur le mode synaptique, comme le prouve l'existence de délais proches de ceux de la transmission spécifique dans la voie géniculoccipitale. Il faut cependant noter qu'il existe au niveau du cortex visuel une convergence d'informations multisensorielles par des voies thalamiques spécifiques ou non spécifiques (JUNG et al., 1963). On ne peut donc éliminer une voie pontocorticale différente de la voie ponto-géniculoccipitale. Cette éventualité permettrait d'expliquer, si elle était confirmée, la persistance des pointes du C. V. qui survivent à celles du G. L. après dégénérescence de la voie visuelle (fig. 12).

c) L'impact sur le G. L. :

Quel que soit le mode de transmission, le G. L. constitue certainement le principal "effecteur" de cette activité P.G.O. On sait que le G. L. est (chez le chat) un centre complexe sur lequel convergent des informations variées, comme en témoignent la persistance d'une activité importante après dé-afférentation visuelle transitoire (ARDEN et SODERBERG, 1959), ou l'existence à l'intérieur du G. L., d'une interaction entre les stimuli visuels et somatiques (HOTTA et KAMEDA, 1963). Il n'est donc par surprenant de voir y aboutir des informations en provenance de la F.R.P.

Mais sans qu'il soit possible d'affirmer avec précision dans quelle partie du G. L. se fait cette terminaison, il est néanmoins certain qu'elle se fait au niveau des neurones visuels eux-mêmes : deux faits semblent le prouver : la disparition des pointes après dégénérescence des cellules visuelles, et l'interaction (sous forme d'inhibition phasique) entre la pointe et le potentiel évoqué.

Nous envisagerons plus loin la signification qui peut être donnée à l'impact (relativement) spécifique des pointes pontiques sur le G. L.

d) Les systèmes "efférents" :

Nous entendons par systèmes efférents ceux qui sont responsables, sous la dépendance du système générateur des pointes, des phénomènes musculaires phasiques. Leur organisation, qui se superpose à celle que nous venons d'envisager, paraît également complexe.

De façon purement objective on peut établir une distinction entre les manifestations phasiques de la musculature squelettique et celles des muscles extrinsèques de l'œil.

Les décharges cloniques dans les muscles extrinsèques de l'œil nous étaient apparues (JEANNEROD et al., 1965 a) - (voir chapitre III) comme l'aboutissant d'une organisation où intervenaient une zone de déclenchement : la F.R.P., une zone de complexification : la région colliculo-mésencéphalique, et des structures inhibitrices : en particulier le cortex frontal. Il pourrait donc exister, à côté de la voie ponto-géniculo-occipitale, et lui succédant, une voie efférente cortico-mésencéphalique, (cette voie existe d'ailleurs au cours de l'éveil pour les mouvements oculaires d'observation ; (CROSBY, 1960) ayant son impact final sur le noyau du III.

Les décharges cloniques des muscles squelettiques, étudiées par GASSEL et al., (1964), nous paraissent par contre en relation avec des décharges unitaires enregistrées au niveau du cortex pyramidal (EVARTS, 1965) et qui seraient l'homologue des décharges occipitales pour les mouvements oculaires. Sur la voie corticifuge pourraient alors se situer les noyaux fastigiaux du cervelet (où existe un important foyer de pointes) et les noyaux vestibulaires (BIZZI et al., 1964). Si nous admettons donc que cet ensemble constitue un système effecteur à point de départ cortical, nous devons accorder une signification aux pointes enregistrées dans le thalamus médian, et, par HOBSON (1964), sur le cortex pariétal. Ces éléments permettraient ainsi de dessiner, à côté de la voie ponto-géniculo-occipitale une autre voie ponto-thalamo-pariétale responsable des décharges qui empruntent ensuite la voie pyramidale.

Cette double organisation d'un système ponto-cortical puis d'un système corticifuge à impact périphérique est hypothétique. Elle permettrait cependant de clarifier le rôle du cortex qui s'active pendant

le S.P., au sein des phénomènes phasiques. Nous avons constaté en effet (JEANNEROD et al., 1965 a) que la décortication totale, ou même limitée aux régions frontales a un effet facilitateur important sur la complexité des mouvements oculaires du S.P. Cette observation est à rapprocher de celle de VALATX (1963) : chez les chatons nouveau-nés les phases de S.P. sont observées dès la naissance. A ce stade les décharges phasiques musculaires sont d'une intensité surprenante qui avait fait proposer pour cette phase de sommeil l'appellation de "sommeil sismique". Par la suite, l'intensité décroît pour se normaliser au niveau de l'animal adulte, vers la fin de la deuxième semaine : le délai est le même que celui de l'apparition d'une activité corticale rapide pendant le S.P.

Ces résultats expérimentaux sont donc bien en faveur d'un rôle tonique inhibiteur du cortex sur les structures sous-jacentes pendant le S.P.

L'organisation complexe des systèmes phasiques présente, telle que nous venons de la décrire, un caractère encore hypothétique au stade actuel des travaux du laboratoire. Ce fait nous paraît dû, d'une part à l'apport encore récent des expériences aigües, et d'autre part à la technique d'enregistrement employée. Les macro-électrodes, en effet, ne permettent pas une très grande finesse d'analyse et ce travail serait à poursuivre à l'aide de techniques plus complexes : micro-électrodes et intégration.

D/ COMMENT SE FAIT LA MISE EN JEU DE L'ACTIVITE PHASIQUE ?

Nous avons noté à plusieurs reprises l'indépendance relative des phénomènes phasiques du S.P. par rapport aux phénomènes toniques. Chez le chat normal, en effet, on peut observer des pointes P.G.O. sans qu'elles soient nécessairement suivies de l'apparition d'une atonie musculaire et d'une activation corticale. Surtout deux lésions limitées de la F.R.P. sont d'un grand intérêt.

- chez le chat chronique la lésion dorso-latérale (locus coeruleus) bloque l'apparition des phénomènes toniques du S.P., ou au moins de l'atonie musculaire, tandis que l'activité P.G.O. devient permanente. Cet effet est le même, toutes réserves faites, que celui de la Résérpine.

-chez le chat en préparation aigüe, une lésion un peu plus ventrale et latérale bloque l'apparition des pointes dans le G. L.

Mais cette indépendance structurale est-elle également fonctionnelle ? En d'autres termes, existe-t-il une mise en jeu spécifique de chaque groupe de phénomènes ? Il semble en fait exister une mise en jeu concomittante : le système phasique est d'abord enclenché selon un mécanisme qui reste à préciser, puis les phénomènes toniques apparaissent à leur tour : mais leur rôle semble surtout déterminé par le système phasique lui-même dont ils pourraient constituer un frein ou un régulateur : lorsqu'ils n'apparaissent plus (lésions du locus coeruleus) les décharges phasiques sont permanentes. En ce sens, il devient difficile de concevoir un sommeil paradoxal d'où les phénomènes phasiques seraient absents, puisque ce sont eux qui semblent en constituer le "primum movens". Chez le chaton nouveau-né ils en constituent la principale, sinon l'unique manifestation (VALATX, 1963), tandis qu'après déprivation sélective prolongée (VIMONT et al., 1965) la récupération de S.P. se marque par des décharges phasiques très intenses.

Ces données permettent de répondre en partie aux questions posées par la "mid-pontique preparation" de BATINI et al. (1959). Cette préparation est réalisée en effet par section pré-trigeminale à 60° (voir in : ZERNICKI, 1964), soit exactement au même niveau que notre section minimum efficace (fig. 17). Ces chats medio-pontiques présentent un tracé cortical constamment rapide avec des mouvements oculaires spontanés, ce qui avait pu faire évoquer l'existence d'une alternance de phases d'éveil et de phases paradoxales. Mais nous savons maintenant que ces animaux ne peuvent plus présenter de phénomènes phasiques en avant de la section, et de ce fait l'existence de phases de S.P. devient très problématique. Enfin ZERNICKI (1964) a montré récemment que les mouvements oculaires dans ces préparations pouvaient être déclenchés par des stimuli conditionnels et étaient susceptibles d'habituation. Si les traces d'un apprentissage peuvent persister pendant le S.P. (IZQUIERDO et al.) il ne paraît pas possible d'établir un conditionnement pendant sa durée.

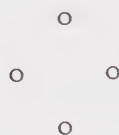
L'élément important est donc la mise en jeu des phénomènes phasiques. Leur déclenchement électif par la Réserpine (qui est donc un S.P. mimétique imparfait puisque la composante tonique n'apparaît pas) a permis de faire de récents progrès. On sait en effet que la Réserpine inhibe le stockage cellulaire des monoamines cérébrales : on peut donc se demander, par analogie, si le S.P., et en particulier sa composante phasique, ne représenterait pas un mécanisme régulateur du taux de mo-

noamines cellulaires. Nous avons vu par ailleurs que la recharge provisoire en 5 H.T.P. d'un animal sous Réserpine bloquait les pointes pendant quelques heures ; cette donnée inclinerait donc à penser que la monoamine intéressée dans le déclenchement des pointes pourrait être la sérotonine, mais rien ne permet encore de l'affirmer.

Ces résultats doivent par ailleurs être mis en relations avec les travaux de DAHLSTROMM (1965), et FUXE (1965) qui ont établi par une méthode de fluorescence une carte des monoamines du tronc cérébral (chez le rat) : ces travaux font la distinction entre les cellules chargées en mono-amines (en particulier dans le locus coeruleus) et les terminaisons de ces cellules (dont un grand nombre est rencontré dans le noyau dorsal du G. L.). L'action de la Réserpine apparaît donc bien comme un effet spécifique sur certaines structures, au demeurant les mêmes que nous avons mises en cause par diverses lésions.

Ces résultats sont encore fragmentaires : en particulier il faudrait une carte des mono-amines chez le chat. Mais ils permettent déjà d'entrevoir un système autonome à mise en jeu probablement humorale et à effecton mono-aminergique, intéressant une partie encore secrète du comportement : le rêve.

Cette vision, si elle se confirmait, comblerait de grandes espérances.



CONCLUSIONS

1) La distinction entre le sommeil avec activité corticale lente et le sommeil avec activation corticale est désormais classique. Le sommeil "rapide" ou paradoxal (S.P.) est marqué par l'association de phénomènes toniques (activation corticale, atonie musculaire) et de phénomènes électriques phasiques sous la forme de pointes ponto-géniculo-occipitales (P.G.O.). Ces pointes précèdent l'apparition des phénomènes toniques, et s'accompagnent de décharges musculaires cloniques.

2) Il a été récemment révélé que la Réserpine est capable de reproduire cette activité P.G.O., même si l'animal est curarisé et placé dans les conditions d'une expérience aigüe.

3) Les techniques utilisées ont été d'une part celle de l'expérimentation chronique habituelle au laboratoire et d'autre part, sur vingt chats, celle de l'expérience aigüe sous contrôle stéréotaxique, l'animal étant sous curare et Réserpine.

4) Dans ces conditions les résultats obtenus sont les suivants:

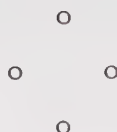
- sous Réserpine, la localisation de l'activité P.G.O. est identique à celle qui a été trouvée au cours du S.P. On note cependant en plus quelques zones qui avaient échappé à l'expérimentation chronique : cervelet, thalamus médian.

- l'organisation de ce système phasique est analysé au moyen de sections dutronc et de coagulations localisées : le point de départ est situé dans la région dorsolatérale de la formation réticulée pontique.

- l'étude de l'interaction avec les stimuli visuels montre l'existence,

dans le géniculé latéral d'une inhibition phasique des potentiels évoqués contemporains des pointes, et d'une modulation tonique des influx dès le niveau rétinien. Ce dernier phénomène est encore difficile à interpréter.

5) L'effet de la Réserpine sur l'activité phasique, son inhibition par le 5 H.T.P., font émettre l'hypothèse que cette activité phasique représente l'expression d'un système ascendant monoaminergique à point de départ pontique.



Le Président de la Thèse :

J. F. CIER

VU et permis d'imprimer

LYON le 25 Mai 1965

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université

P. LOUIS

VU, le Doyen

J. F. CIER

APPENDICE

PROTOCOLE DES EXPERIENCES AIGUES

Chat N°	Explorations	Sections	Coagulations	Pharmaco-dynamie
1	Régions Antérieures			
2	Tronc infra-tentoriel			
3			A 1,5, L 2,5 à 4,5	
4			A 1 , L 2,5 à 4,5	
5		C1 - P10 - P5 - APO		
6		P5 - P1		
7		P5 - P1		
8		P2		
9	Tronc cérébral sus-tentoriel			
10	et thalamus latéral.		noyaux vestibulaires	
11			P 3,5, L 0 à L 4,5	
12			P 3,5, L 3,5 à L 5	
13			P 3, L 3 à L 5	
14		P2 - A1		
15			A 0,5, L 2,5 à L 4,5	
16	Système visuel			Eserine
17	Tronc infra-tentoriel			
18	Thalamus interne			
19	Système visuel			5 H.T.P.
20	Système visuel			Atropine
21	Système visuel			

A = Antérieur

P = Postérieur

L = Latéral

BIBLIOGRAPHIE

- ARDEN, G.B. and SODERBERG U. The relationship of lateral geniculate activity to the electrocortico-gram in the presence or absence of the optic tract input : *Experientia* (Basel), 1959, 15 : 163.
- ARDUINI A. Influence of visual de-afferentation and of continuons retinal illumination on the excitability of geniculate neurons : in : *Visual System*. R. Jung Ed., Springer Verlag, Berlin, 1961.
- ARDUINI A. and PINNEO L.R. Properties of the retina in response to steady illumination : *Arch. ital. Biol.*, 1962, 100, : 425-448.
- ARDUINI A. and PINNEO L.R. The tonic activity of the lateral geniculate nucleus in dark and light adaptation : *Arch. ital. Biol.*, 1963a, 101 : 493-507.
- ARDUINI A. and PINNEO L.R. The effects of flicker and steady illumination on the activity of the cat visual system : *Arch. ital. Biol.*, 1963 b, 102, : 508-529.
- ASERINSKY E. and KLEITMAN N. Regularly occuring periods of eye motility during sleep : *Science*, 1953, 118 : 273-274.
- BATINI C., MORUZZI G., PALESTINI M., ROSSI G.F. and ZANCHETTI A. Effects of complete pontine trans-section on the sleep-wakefulness rythm : the mid-pontine pretrigeminal preparation : *Arch. ital. Biol.*, 1959, 97 : 12-25.
- BENOIT O. : Activité unitaire du nerf optique, du corps genouillé latéral et de la formation réticulaire durant les différents stades de sommeil : *J. Physiol* (Paris), 1964, 56 : 259-262.
- BERLUCCHI G., MORUZZI G. SALVI C. and STRATA P. Fenomeni pupillari durante il sonno fisiologico nel gatto : *At. Acad. Nat. Lincei*, 1963, 34 : 22-26.
- BERLUCCHI G., MORUZZI G., SALVI G. and STRATA P. Pupil behavior and ocular movements during synchronized and desynchronized sleep : *Arch. ital. Biol.*, 1964, 102 : 230-245.
- BERLUCCHI G. and STRATA P. Ocular phenomena during synchronized and desynchronized sleep : in "Aspects Anatomo-Fonctionnels des Etats de Sommeil" Symposium, Lyon 1963, M. Jouvét Ed., C.N.R.S., Paris, 1965.
- BIZZI E. and BROOKS D.C. Functional connections between pontine reticular formation and lateral geniculate nucleus during deep sleep : *Arch. ital. Biol.*, 1963, 101 : 666-681.

- BIZZI E., POMPELANO O. and SOMOGYI I. Spontaneous activity of single vestibular neurons of unres-trained cats during sleep and wakefulness : Arch. ital. Biol., 1964, 102 : 309-330.
- BRODIE, B.B., and COSTA E. Some current views on brain monoamines. In : Monoamines et Système Nerveux Central. Symposium Bel-Air, 1961. J. de Ajuriaguerra Ed. : Georg et C° Genève 1962.
- BROOKS D.C. and BIZZI E. Brainstem electrical activity during deep sleep. Arch. ital. Biol., 1963, 101 : 648-666.
- CHANG H.T. Cortical response to stimulation of lateral geniculate body and the potentiation there-of by continuous illumination of the retina : J. Neurophysiol, 1952, 15 : 5-26.
- COOK W.H., WALTER J.H. and BARR M.L. A cytological study of transneuronal atrophy in the cat and rabbit : J. Comp. Neurol., 1961, 94 : 267-292.
- CORDEAU J.P., WALSH J. et MAHUT. Variations dans la transmission des messages sensoriels en fonction des différents états d'éveil et de sommeil : In : Aspects Anatomo-fonctionnels des Etats de Sommeil, symposium Lyon 1963. M Jouvét Ed. CNRS. Paris 1965.
- CRAGG B.G. Centrifugal fibers to the retina and olfactory bulb and composition of the supra-optic commissures in the rabbit. : Exper. Neurol., 1962, 5 : 406-427.
- CROSBY E.C. Physiologie de certaines fonctions occipitales : In : Grandes Activités du Lobe Occipital, T. Alajouanine Ed. Masson, Paris, 1960.
- DAHLSTROM A. and FUXE K. Existence of monoamines containing in the central nervous system : I : Demonstration of monoamines in the cell-bodies of brainstem neurons : Acta Physiol. Scand., 1964, 62 : supp. 232.
- DAHLSTROM A., FUXE K., HILLARP N.A. and MALMFORS T. Adrenergic mechanisms in the pupillary light-reflex path : Acta Physiol. Scand., 1964, 62 : 119-124.
- DELORME F., JEANNEROD M. et JOUVET M. Effets remarquables de la Réserpine sur l'activité E.E.G. phasique ponto-géniculo-occipitale : C.R. Soc. Biol., 1965, in press.
- DEMENT W.C. Eye-movements during sleep : in : the Oculo Motor System. M.B. Bender Ed. Harper and Row, New-York, 1964.
- DEMENT W.C. and KLEITMAN N. Cyclic variations of E.E.G. during sleep and their relations to eye-movements : Electro enceph. Clin. Neurophysiol., 1957, 9 : 673-690.
- EVARTS E.V. Activity of neurons in visual cortex of the cat during sleep with low voltage fast E.E.G. activity. : J. Neurophysiol., 1962, 25 : 812-816.
- EVARTS E.V. Neuronal activity in visual and motor cortex during sleep and waking : In : Aspects Anatomo-fonctionnels des états de Sommeil, Symposium Lyon, 1963 M. Jouvét Ed. C.N.R.S., Paris, 1965.

- FAVALE E., LOEB C. and MANFREDI M. Modifications of the cortical responses evoked by peripheral stimuli in the different phases of sleep and awakening : *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1962, 38 : 1149-1151.
- FUXE K. Distribution of monoamine nerve terminals in the central nervous system : *Acta Physiol. Scand.* , 1965, 64, sup 247.
- GASSEL M.M., MARCHIAFAVA P.L. and POMPEIANO O. Phasic changes in muscular activity during desynchronized sleep on unrestrained cats : *Arch. ital. Biol.* , 1964, 102 : 449-470.
- GLEES P. Terminal degeneration and trans-synaptic atrophy in the lateral geniculate body of the monkey in R. JUNG and H. KORNHUBER Ed. : *The visual system*. Springer-Verlag, Berlin, 1961.
- GLEES P. and CLARK W.E.L. The termination of optic fibers in the lateral geniculate body of the monkey : *J. Anat.* , 1941, 75 : 291-308.
- GOURAS P. Electric activity of toad retina : *Amer. J. Ophthal.* , 1958, 46 : 59-72.
- GRANIT R. Centrifugal and antidromic effects on ganglion cells of the retina : *J. Neurophysiol.* , 1955, 18 : 348-411.
- HERNANDEZ-PEON R. A cholinergic hypnogenic limbic forebrain-hindbrain circuit. In : *Aspects Anato-mo-fonctionnels des Etats de sommeil*. Symposium Lyon, 1963 - M. Jouvet Ed., C.N.R.S., Paris 1965.
- HESS A. Optic centers and pathways after eye removal in fetal guinea pigs : *J. Comp. Neurol.* , 1958, 109 : 91-115.
- HOBSON J.A. L'activité électrique phasique du cortex et du thalamus au cours du sommeil désynchronisé chez le chat : *C.R. Soc. Biol.* , 1964, 158 : 2131-2135.
- HOTTA T. and KAMEDA K. Interaction between somatic and visual or auditory responses in the thalamus of the cat : *Exper. Neurol.* , 1963, 8 : 1-14.
- HUBEL D.H. and WIESEL T.N. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex : *J. Physiol.* , London 1962, 160 : 106-154.
- HUGUES J.R. Responses from the visual cortex of unanesthetized monkeys : *Int. Rev. Neurobiol.* , 1964, 7 : 99-152.
- HUTTENLOCHER P.R. Evoked and spontaneous activity in single units of medial brainstem during natural sleep and waking : *J. Neurophysiol.* , 1961, 24 : 451-468.
- HYDE J.E. Effect of Hindbrain lesions on conjugate horizontal eye-movements in cats : *Exp. Eye Res.* : 1962, 1 : 206-214.
- IZQUIERDO I., WIRWICKA W., SIERRA G. and SEGUNDO J.P. Establishment of trace reflexes during natural sleep in the cat : *Actualités Neurophysiologiques*, in Press.

- JEANNEROD M. et COURJON J. Les pointes occipitales survenant pendant le sommeil chez l'enfant amblyope : *Rev. Neurol*, 1964, 111 : 346-350.
- JEANNEROD M., COURJON J., BEAUPERE A., REVOL M. et GERIN P. Pointes occipitales chez un enfant aveugle : *Rev. Oto-Neuro-Ophtal.*, 1965, in press.
- JEANNEROD M., DELORME F. et JOUVET M. Modulation des réponses évoquées visuelles au cours de l'activité phasique provoquée par la Réserpine : *C.R. Soc. Biol.*, 1965 (in press).
- JEANNEROD M. et MOURET J. Etude comparative des mouvements oculaires observés chez le chat au cours de la veille et du sommeil : *J. Physiol. (Paris)* 1963, 55 : 268.
- JEANNEROD M., MOURET J. et JOUVET M. Analyse structurale et pharmacologique des mouvements des yeux au cours de la phase paradoxale du sommeil chez le chat : *C.R. Soc. Biol.*, 1964, 158 : 760-763.
- JEANNEROD M., MOURET J. et JOUVET M. Etude de la motricité oculaire au cours de la phase paradoxale du sommeil chez le chat : *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1965, 18 : 554-566.
- JOUVET D. et DELORME F. Evolution des signes électriques du sommeil paradoxal au cours de la narcose au Penthiobarbital : *C.R. Soc. Biol.* 1964 (in press).
- JOUVET M. Recherches sur les structures et les mécanismes responsables des diverses phases du sommeil physiologique : *Arch. ital. Biol.*, 1962, 100 : 125-206.
- JOUVET M. Etude de la Dualité des états de sommeil et des mécanismes de la phase paradoxale : in *Aspects Anatomico-fonctionnels des Etats de Sommeil - Symposium Lyon 1963 - M. Juvet Ed. C.N.R.S.* 1965.
- JOUVET M., CIER A., MOUNIER D. et VALATX J.L. Effets du 4-Butyrolactone et du 4-Hydroxybutyrate de sodium sur l'E.E.G. et le comportement du chat : *C.R. Soc. Biol.* 1961, 155 : 1313-1316.
- JOUVET M. et DELORME F. Locus coeruleus et sommeil paradoxal : *C.R. Soc. Biol.* 1965, in press.
- JOUVET M., JEANNEROD M. et DELORME F. : Organisation du système responsable de l'activité phasique au cours du sommeil paradoxal : *C.R. Soc. Biol.* 1965, In press.
- JOUVET M., JOUVET D., et VALATX J.L. Etude du sommeil chez le chat pontique chronique : sa suppression automatique. : *C.R. Soc. Biol.*, 1963, 157 : 845-849.
- JOUVET M. et MICHEL F. Correlations électro-myographiques du sommeil chez le chat décortiqué et mésencéphalique chronique : *C.R. Soc. Biol.* 1959, 153 : 422-425.
- JOUVET M., MICHEL F. et COURJON J. Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique : *C.R. Soc. Biol.* 1959, 153 : 1024-1028.
- JUNG R., KORNHUBER H. and DA FONLESCA J.S. Multisensory convergence on cortical neurons : in G. Moruzzi, A. Fessard and H.H. Jasper ed. : *Brain Mechanisms*, Elsevier, Amsterdam 1963.

- KELLAWAY P., BLOXSON A. and MACGREGOR M. Occipital spike foci associated with retrolental fibroplasia and other forms of retinal loss in children : *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1955, 7 : 469-470.
- KRNJEVIC K. and PHILIS J.W. Acetyl¹-choline sensitive cells in the cerebral cortex : *J. Physiol. London* 1963, 166 : 296-327.
- KUPFER C. and PALMER P. Lateral geniculate nucleus : histological and cytochemical changes following afferent denervation and visual deprivation : *Exper. Neurol.* 1964, 9 : 400-409.
- LEVICK W.R. and WILLIAMS W.D. Maintained activity of lateral geniculate neurons in darkness : *J. Physiol. (London)* 1964, 170 : 582-597.
- MATSUMOTO J. et JOUVET M. Effets de Réserpine, DOPA et 5 HTP sur les deux états de sommeil : *C.R. Soc. Biol.*, 1964, 158 : 2137-2140.
- MICHEL F., RECHTSCHAFFEN A. et VIMONT P. Activité électrique des muscles oculaires extrinsèques au cours du cycle veille-sommeil. *C.R. Soc. Biol.* 1964a), 158 : 106-109.
- MICHEL F., JEANNEROD M., MOURET J., RECHTSCHAFFEN A. et JOUVET M. Sur les mécanismes de l'activité de pointes au niveau du système visuel au cours de la phase paradoxale du sommeil : *C.R. Soc. Biol.* 1964 b, 158 : 103-106.
- MIKITTEN T.M., NIEBYL PH. and HENDLEY L.D. E.E.G. desynchronisation during behavioral sleep associated with spike discharges for the thalamus of the cat : *Fed. Proc.*, 1961, 20 : 237.
- MOURET J. Les mouvements oculaires au cours du sommeil paradoxal : Thèse de médecine, Lyon 1964.
- MOURET J., JEANNEROD M. et JOUVET M. Activité électrique du système visuel au cours de la phase paradoxale du sommeil chez le chat : *J. Physiol. (Paris)* 1963, 55, 2 : 305-306
- MOURET J., JEANNEROD M. et JOUVET M. Sur les mécanismes des mouvements des yeux au cours de la phase paradoxale du sommeil chez le chat : *J. Physiol. (Paris)* 1964, 56 : 412-413.
- MOURET J., JEANNEROD M. et JOUVET M. La mise en jeu du système oculo-moteur au cours du sommeil : *Rev. Oto. Neuro. Ophtal.* 1965, in press.
- NIIMI K., KANASEKI T. and TAKIMOTO T. The comparative anatomy of the ventral nucleus of the lateral geniculate body in mammals : *J. Comp. Neurol.*, 1963, 121 : 313-324.
- OLEARY J.L.A. structural analysis of the lateral geniculate nucleus of the cat : *J. Comp. Neurol.*, 1940, 73 : 405-430.
- POMPEIANO O. ascending and descending influences of somatic afferent volleys in unrestrained cats. Supraspinal inhibitory control of spinal reflexes during natural and reflexly induced sleep : in : *Aspects Anatomo-fonctionnels des Etats de Sommeil*, Symposium Lyon 1963. M. Jouvét Ed. C.N. R.S., Paris 1965.
- SASAKI D. Electrophysiological studies on oculo-motor neurons of the cat : *Japan J. Physiol.*, 1963, 13 : 287-302.

- SNYDER R.S. and NIEMER W.T. As stereotaxic atlas of the cat's brain : University of Chicago Press, 1961.
- VALATX J.L. Ontogénèse des différents états de sommeil : Thèse de médecine, LYON, 1963. ,
- VIMONT P., JOUVET D. et DELORME F. Effets immédiats et secondaires de la privation des états de sommeil : en préparation.
- WADA J.A., WRINCH J., HILL D., McGEER P.L. and McGEER E.G. Central aromatic Amine levels and behavior (1) : Arch. Neurol., 1963, 9 : 69-80.
- WIESEL T.N. and HUBEL D.H. Single cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye : J. Neurophysiol., 1963 a); 26 : 1003-1019.
- WIESEL T.N. and HUBEL D.H. Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cat's lateral geniculate body : J. Neurophysiol., 1963b), 26, : 978-994.
- WEISKRANTZ L. Sensory deprivation and the cat's optic nervous system : Nature, 1958, 181 : 1047-1050.
- ZERNICKI B. Isolated cerebrum of mid-pontine pretigeminal preparation : a review : Acta Biol. Exper. (Warsaw) 1964, 24 : 247-284.

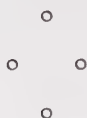


TABLE DES MATIERES

- <u>INTRODUCTION</u>	1
- <u>HISTORIQUE</u>	3
- <u>CHAPITRE I</u> Matériel et Méthode	7
- <u>CHAPITRE II</u> Morphologie et Répartition de l'Activité électrique ponto-géniculo-occipitale.	11
- <u>CHAPITRE III</u> Intégration de l'activité P.G.O. dans le sommeil paradoxal.	25
- <u>CHAPITRE IV</u> Intégration de l'activité P.G.O. dans le syndrome résérpinique.	31
- <u>CHAPITRE V</u> Relations de l'activité P.G.O. avec le système visuel.	37
- <u>CHAPITRE VI</u> Effets des lésions du système nerveux sur l'activité P.G.O.	53
- <u>CHAPITRE VII</u> Effets des pharmacodynamiques	63
- <u>DISCUSSION GENERALE</u>	69
- <u>CONCLUSIONS</u>	79
- <u>APPENDICES</u>	81
- <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	83

L. M. D.

99, Av. de Saxe, LYON

Dépôt Légal - Juin 1965

